Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Dr. h. c. H. E. Bock

Untersuchungen zum differentialdiagnostischen Wert vergleichender Bestimmungen von Gesamtaktivität und Isoenzymverteilung der Lactatdehydrogenase in Pleuraergüssen und Blutseren

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Axel-Peter Keller
aus Stuttgart

1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547609_0003

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Dr. h. c. H. E. Bock

Untersuchungen zum differentialdiagnostischen Wert vergleichender Bestimmungen von Gesamtaktivität und Isoenzymverteilung der Lactatdehydrogenase in Pleuraergüssen und Blutseren

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Axel-Peter Keller
aus Stuttgart

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. med. J. Hirschmann

Berichterstatter: Professor Dr. med. Dr. med. h. c. H. E. Bock

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG • Tübingen

Inhaltsverzeichnis

I	EINLEITUNG	S. 5
	1. Lactatdehydrogenase	S. 5
	2. Lactatdehydrogenase-Isoenzyme	S. 5
	3. Vorbemerkungen zur Entstehung von Pleuraergüssen	S. 8
	4. Lactatdehydrogenase in Pleuraergüssen	S. 9
	5. Lactatdehydrogenase-Isoenzyme in Pleuraergüssen	S. 11
	6. Verhalten von Lactatdehydrogenase und Lactatdehydrogenase-Isoenzymen unter tumorspezifischer Therapie	S. 15
II	PROBLEMSTELLUNG DER ARBEIT	S. 17
III	MATERIAL	S. 19
IV	METHODIK	S. 23
	1. Untersuchungen im Pleurapunktat	S. 23
	2. Untersuchungen im Serum	S. 25
V	METHODENKRITISCHE UNTERSUCHUNGEN	S. 26
VI	ERGEBNISSE UND DISKUSSION	S. 28
	1. Lactatdehydrogenase-Gesamtaktivität in Pleuraergüssen und Seren	S. 28
	a. Ergüsse benigner Ätiologie	S. 28
	b. Ergüsse maligner Ätiologie	S. 36
	c. Klinisch-diagnostische Folgerungen der vergleichenden Untersuchungen der Lactatdehydrogenase-Gesamtaktivität in Pleuraergüssen und Seren	S. 46

2. Lactatdehydrogenase-Isoenzyme in Pleuraergüssen und Seren S. 47

a. Ergußisoenzym-Typ B_E S. 53

b. Ergußisoenzym-Typ C_E S. 56

c. Ergußisoenzym-Typen ohne erkennbaren ätiologischen Bezug S. 59

d. Untersuchungen zur Herkunft der Lactatdehydrogenase im Erguß S. 61

e. Klinisch-diagnostische Folgerungen der vergleichenden Untersuchungen der Lactatdehydrogenase-Isoenzyme in Pleuraergüssen und Seren S. 70

3. Verlaufsbeobachtungen S. 74

a. Transsudate benigner Ätiologie S. 75

b. Exsudate benigner Ätiologie S. 75

c. Ergüsse maligner Ätiologie, nicht tumorspezifisch behandelt S. 75

d. Ergüsse maligner Ätiologie, mit Corticoiden intrapleural behandelt S. 78

e. Ergüsse maligner Ätiologie mit Einsetzen bzw. Absetzen einer tumorspezifischen Therapie im Beobachtungszeitraum S. 78

f. Ergüsse maligner Ätiologie, tumorspezifisch behandelt S. 78

g. Zusammenfassung der Verlaufsbeobachtungen S. 79

VII ZUSAMMENFASSUNG S. 82

VIII LITERATURVERZEICHNIS S. 84

I EINLEITUNG

1. Lactatdehydrogenase

Die Lactatdehydrogenase katalysiert folgende Reaktion:

$$\text{Lactat} + NAD^+ \rightleftharpoons \text{Pyruvat} + NADH + H^+$$

Die LDH wurde erstmals von STRAUB (63) 1940 aus Rinderherzen in kristalliner Form dargestellt; sie ist lediglich im cytoplasmatischen Raum (C-Raum) nachweisbar (53,73).

WARBURG und CHRISTIAN (73) stellten als Zeichen gesteigerter glykolytischer Aktivität in Tumoren dort eine erhöhte Aktivität glykolytischer Enzyme fest. Hiermit in Übereinstimmung stehen die Literaturmitteilungen über eine Erhöhung der Serum-LDH (SLDH) bei der Mehrzahl von Tumorträgern (2,23,26,43). Andere Untersucher (57,61) fanden bei etwa der Hälfte der untersuchten Malignompatienten die SLDH erhöht, wieder andere (4,27,38) fanden abnorme SLDH-Aktivitäten nur in Fällen von fortgeschrittenen Karzinomen mit ausgedehnter Metastasierung.

Eine LDH-Erhöhung im Serum ist jedoch vieldeutig, da bei Cardio- und Hepatopathien und bei hämatologischen Erkrankungen ebenfalls gesteigerte LDH-Aktivitäten im Serum gefunden werden. Nach der Feststellung organtypischer Verteilungsmuster der LDH im Serum erhoffte man sich von der Untersuchung der LDH-Isoenzyme ergiebigere diagnostische Interpretationsmöglichkeiten von LDH-Aktivitätserhöhungen unklarer Ätiologie im Serum.

2. Lactatdehydrogenase-Isoenzyme

Isoenzyme[+] werden definiert als "enzymatisch aktive Eiweiß-

[+]Die von MARKERT und MØLLER (40) vorgeschlagene Bezeichnung Isoenzyme wurde von dem Standing Committee on Enzymes of the International Union of Biochemistry gegenüber dem Begriff "Isozyme" bevorzugt.

körper, die dieselbe biochemische Reaktion katalysieren, in derselben Spezies vorkommen, sich jedoch in bestimmten physiko-chemischen Eigenschaften voneinander unterscheiden" (89).

Die erste Auftrennung der LDH in 2 elektrophoretisch unterschiedliche Proteine gelang 1950 (42); 2 Jahre später wurde die enzymatische Aktivität beider Fraktionen nachgewiesen (44).

Spätere Untersucher fanden annähernd gleichzeitig in verschiedenen Substraten bis zu 5 Isoenzymfraktionen (59, 68,76,80,81), deren Bezeichnung nach der Wanderungsgeschwindigkeit im elektrischen Feld erfolgte: die am schnellsten anodenwärts wandernde Fraktion wird entsprechend einiger Vorschläge (76,84) - analog der Globulinbezeichnung - mit der Zahl I numeriert, die langsamste mit der Zahl V+ (einige Autoren (29,48) bevorzugten jedoch eine umgekehrte Nomenklatur).

In der Elektrophorese werden die LDH I zwischen Albuminen und $alpha_1$-Globulinen, die LDH II auf dem schnellsten Teil der $alpha_2$-Globuline, die LDH III zwischen $beta_1$- und $beta_2$-Globulinen, die LDH IV an der gamma-Globulinfront und die LDH V hinter der gamma-Globulinbande gefunden (66).

Bei der Aufklärung der Struktur (6,74,89) ergab sich, daß die Isoenzyme der LDH Tetramere sind, die in 4 Monomere oder Untereinheiten aufgespalten werden können. Reine Tetramere sind nur die LDH I, die aus 4 Monomeren vom Typ B bzw. Typ H (Herztyp) aufgebaut ist und die LDH V, die aus 4 Untereinheiten des Typ A bzw. Typ M (Muskeltyp) besteht; die Isoenzyme mittlerer elektrophoretischer

+Diese Numerierung wurde von dem Standing Committee on Enzymes of the International Union of Biochemistry als vorläufiger Ausweg betrachtet, bis Näheres über die chemische Struktur der Isoenzyme bekannt sei.

Wanderungsgeschwindigkeiten sind Hybriden aus gemischten Untereinheiten (siehe Abb. 1).

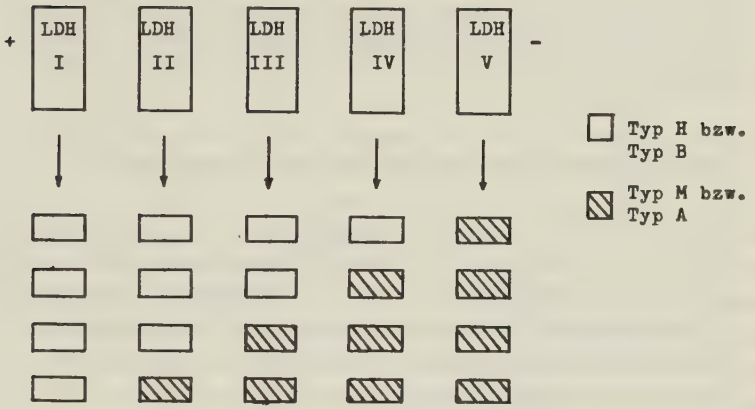


Abb. 1 Darstellung des tetrameren Aufbaus der LDH-Isoenzyme

In vielen Tumorgeweben fand sich eine Aktivitätszunahme der LDH IV und LDH V gegenüber den gesunden Muttergeweben (17,19,46,47,49,52,64). Erklärt wurden diese Befunde mit der in Tumorgeweben gesteigerten Glykolyse (73) und der dadurch bedingten höheren Pyruvatkonzentration, durch die die LDH I gehemmt wird, während die LDH V auch noch bei höherem Pyruvatangebot aktiv bleibt (6,19).

Demgegenüber berichteten andere Untersucher über einen Verlust des im Muttergewebe ursprünglich verschieden differenzierten Isoenzymmusters und eine Aktivitätszunahme der Fraktionen mittlerer Wanderungsgeschwindigkeiten (50,62,99), während bei Seminomen, Dysgerminomen und malignen Teratomen die LDH I und LDH II erhöht gefunden wurden (98). Auch das Auftreten anomaler Isoenzyme (LDH x) wurde angenommen (1).

In den Seren von Tumorpatienten fanden sich vor allem die LDH II - LDH IV erhöht (95-97), doch wurde auch von einigen Fällen mit einer Aktivitätsvermehrung der LDH IV + LDH V (7) bzw. der LDH I + LDH II (25) berichtet. Bei herznahen und in das Myocard infiltrierten Tumoren wurde ebenfalls eine Aktivitätszunahme im Bereich der LDH I beobachtet (12,13,45).

3. Vorbemerkungen zur Entstehung von Pleuraergüssen

Zwischen intakter Pleura visceralis und parietalis befindet sich im Normalfall nur soviel Flüssigkeit, daß eine Adhäsion und ein Gleiten der serösen Flächen aneinander gewährleistet ist. Ein Pleuraerguß ist als Störung in der sonst ausgeglichenen Bilanz von Exsudation und Resorption der Pleurablätter aufzufassen.

Die Entstehung von Transsudaten dürfte vom Kapillardruck, vom kolloidosmotischen Druck und von der Permeabilität der Grenzmembranen abhängig sein. Als Besonderheit gegenüber der Bildung anderer extravaskulärer Flüssigkeitsansammlungen kommt im Thoraxinneren noch der von der Lungenretraktion ausgeübte Sog hinzu. Dementsprechend sind in Transsudaten vorwiegend die feindispersen Albumine vermehrt.

Bei der Bildung von Exsudaten steht die pathologisch gesteigerte Permeabilität der Gefäße im Vordergrund; es erfolgt daher eine Angleichung der Eiweißverhältnisse an die des Blutes. Die Ergußbildung bei der Pleuritis unterscheidet sich grundsätzlich nicht von den exsudativen Vorgängen in anderen entzündlichen Herden (33).

Ergüsse bei malignen Tumoren nehmen eine intermediäre Stellung ein und lassen teils die Charakteristica von Transsudaten, teils die von Exsudaten erkennen (60).

4. Lactatdehydrogenase in Pleuraergüssen

Als Quellen der LDH in Ergüssen (ELDH) kommen in Frage:

a. Enzymmoleküle treten aus dem vaskulären Raum in die Pleurahöhle über entsprechend dem Konzentrationsgefälle vom Serum zum Erguß. Es dürfte sich dabei um die Fälle handeln, bei denen die Gesamtaktivität der LDH im Erguß niedriger war als im Serum; hier muß das Isoenzymmuster der ELDH dem der SLDH entsprechen. Dieser Mechanismus ist vor allem bei Transsudaten anzunehmen (55).

b. Enzyme werden aus den die Pleurahöhle auskleidenden oder in der Ergußflüssigkeit frei schwimmenden Zellen durch Cytolyse, durch partiellen Verlust ("leakage") oder durch aktive Sekretion freigesetzt (30). An Hand von C^{14}-markiertem Protein wurde nachgewiesen, daß die Globulinfraktion nur sehr langsam von der Pleurahöhle in den Intravasalraum diffundiert. Es wurde daher angenommen, daß ein Ausgleich der Erguß- und Plasmaglobuline nicht erfolgt, so lange der Erguß aktiv gebildet wird (41, 92,94). Da das Proteinmolekül der LDH ein Bestand der Globuline ist (92), wird es sich - solange der Erguß aktiv gebildet wird - dabei um diejenigen Fälle handeln, bei denen der Quotient ELDH/SLDH größer als 1 war. Da zusätzlich zu einer verminderten Austauschrate zwischen Erguß und Serum auch eine Verdünnung der ins Plasma einströmenden Enzyme erfolgt, wird schon aus diesen Gründen die Verteilung der LDH-Isoenzyme im Serum eine andere sein als im Erguß. Hinzu kommt, daß eine unterschiedlich schnelle Elimination von LDH-Fraktionen, die aus dem Extravasalraum in die Blutbahn übergetreten sind, beim Tier bewiesen (3,39) und beim Menschen wahrscheinlich gemacht werden konnte (15).

Die in Karzinomzellen gesteigerte Glykolyse (73) und die häufig erhöhte Aktivität glykolytischer Enzyme im Blutserum menschlicher Tumorträger (4,43,57,61) ließen eine Enzymaktivitätsbestimmung auch in Ergußflüssigkeiten zur differentialdiagnostischen Klärung angezeigt erscheinen. Seit den Untersuchungen WROBLEWSKIs (91,92,94) wurde dazu in erster Linie die LDH-Bestimmung herangezogen.

Die meisten Untersucher legten bei der Klärung der Genese von Ergüssen weniger Wert auf die absoluten Enzymaktivitäten im Erguß als vielmehr auf einen Vergleich der ELDH zu der SLDH. In Tab. 1 wurde eine schematische Zusammenfassung der bis zum Abschluß dieser Arbeit vorliegenden Untersuchungsergebnisse versucht. Soweit es möglich war, fanden nur die Pleuraergüsse Berücksichtigung.

Nur bei den Transsudaten benigner Genese stimmten die Ergebnisse der verschiedenen Autoren miteinander überein; in allen Fällen lag der Quotient ELDH/SLDH unter 1 (8, 18,55,58,60,91,92,94) bzw. die Aktivität der ELDH in der überwiegenden Mehrzahl unter 125 IE (5).

Nur wenige Untersucher (60,91,92) fanden bei entzündlich bedingten Ergüssen eine regelmäßige Erniedrigung der ELDH gegenüber der SLDH. Häufiger lagen die Quotienten ELDH/SLDH zu einem kleineren oder größeren Teil über 1 (8,18, 55,58,94), wie es auch von anderen (11,12,20,21,56,90) erwähnt wurde.

WROBLEWSKI et al. (91,92,94) stellten nur in Fällen von maligne bedingten und nicht tumorspezifisch behandelten Pleuraergüssen, bei denen ein Tumorzellnachweis positiv verlief, eine regelmäßige Erhöhung der ELDH gegenüber der SLDH fest. Bei antitumorös behandelten Patienten oder solchen, in deren Ergüssen ein Tumorzellnachweis nicht möglich war, fanden sie meist einen ELDH/SLDH-Quotienten unter 1 (92,94). Nur ein Autor (58) fand die ELDH bei Ergüssen maligner Genese ebenfalls regelmäßig

gegenüber der SLDH erhöht, sonst war meist die ELDH - unabhängig von Behandlung und Tumorzellnachweis - gegenüber der SLDH vermindert (8,18,55,60).

5. Lactatdehydrogenase-Isoenzyme in Pleuraergüssen

Weniger einheitlich waren die Gesichtspunkte, unter denen die Ergebnisse der vergleichenden Isoenzymuntersuchungen in Ergüssen und Seren bewertet wurden. Es war daher eine zusammenfassende Übersicht in einer gemeinsamen Tabelle nicht möglich.

RICHTERICH et al. (56) untersuchten in einer vorläufigen Mitteilung die LDH-Isoenzyme in Ergüssen und Seren und stellten 3 Ergüssen benigner Genese 2 maligner Ätiologie gegenüber. Als gamma-LDH bezeichneten sie die LDH IV + LDH V. Die Ergebnisse wurden tabellarisch zusammengefaßt; im Falle des Transsudates war die Erguß-gamma-LDH gleich der Serum-gamma-LDH.

n	Ätiologie	Erguß-gamma-LDH > Serum-gamma-LDH
1	Transsudate benigner Ätiologie	x
2	Exsudate benigner Ätiologie	2
2	Ergüsse maligner Ätiologie	2

x Erguß-gamma-LDH = Serum-gamma-LDH

RICHTERICH et al. (55) stellten in einer weiteren Veröffentlichung folgende Malignitätskriterien auf:

a. Erguß-gamma-LDH > Serum-gamma-LDH
b. Erguß-gamma-LDH > 80 IE
c. Erguß-gamma-LDH > 30 Relativ-%

In 20 Fällen wurden vergleichende Untersuchungen der LDH-Isoenzyme in Erguß und Serum durchgeführt. Das Ergebnis

Autor	Ergüsse maligner Genese n	Cytologie	Therapie	ELDH > SLDH	ELDH < SLDH
WROBLEWSKI (91)	9	Tumorzellen +	Ø	9	Ø
	6	Tumorzellen -	Ø	Ø	6
WROBLEWSKI (92)	24	Tumorzellen bzw.Autopsie+	Ø	24	Ø
	6	Tumorzellen bzw.Autopsie+	Oe,C	2^{+}	4
	10	Tumorzellen -	?	Ø	10
	4	Tumorzellen ?	Oe,C	Ø	4
WROBLEWSKI und	28	Tumorzellen +	Ø	28	Ø
WROBLEWSKI (94)	10	Tumorzellen -	Ø	3	7
DE TORREGRO-	2		Ø	1	1
SA (8)	1		Oe	Ø	1
GERLACH und KRONSBEIN (18)	8		?	5	3
RICHTERICH et	9		Ø	7	2
al. (55)	2		R	1	1
RYSEN et al. (58)	6-7		?	6-7	Ø
SCHUMACHER et al. (60)	59	39 Pleuraergüsse, 18 Asciten, 2 Pericardergüsse; nicht getrennt aufgeführt		47	12
eigene Untersuchungen	3	Tumorzellen +	Ø	2^{+}	1
	19	Tumorzellen -	Ø	10	9
	7	Tumorzellen +	C,R	2	5
	34	Tumorzellen -	C,R	18^{++}	16
				ELDH>125 IE	ELDH<125 IE
BUSSE und EINERT (5)	20		?	18	2

Tab. 1 Ergebnisse der vergleichenden LDH-Bestimmungen in Erguß und Serum (Zusammenfassung der Ergebnisse verschiedener Autoren).

n	Ergüsse benigner Genese Ätiologie	ELDH > SLDH	ELDH < SLDH
4	nicht entzündlich	ø	4
3	entzündlich	ø	3
13	nicht entzündlich	ø	13
2	entzündlich	ø	2
12	nicht entzündlich	ø	12
6	entzündlich	2	4
3	Tuberkulose	1	2
2	Kollagenose	ø	2
2	cardiale Insuffizienz	ø	2
6	nicht entzündlich	ø	6
10	entzündlich	8	2
2	nicht entzündlich	ø	2
3	entzündlich	3	ø
6-7	nicht entzündlich	ø	6-7
18	entzündlich	13	5
2	nicht entzündlich	ø	2
3	entzündlich	ø	3
13	nicht entzündlich	ø	13
36	entzündlich	29^{+++}	7
		ELDH>125 IE	ELDH<125 IE
55	nicht entzündlich	3	52
16	entzündlich	14	2

$^{+}$1-mal ELDH = SLDH $^{++}$2-mal ELDH = SLDH $^{+++}$3-mal ELDH = SLDH

C = Cytostatica R = Bestrahlung Oe = Oestrogene

wurde in folgender Tabelle dargestellt:

n	Ätiologie	Malignitätskriterien			
		a	b	c	a+b+c
2	Transsudate benigner Ätiologie	Ø	Ø	Ø	Ø
3	Exsudate benigner Ätiologie	3	1	Ø	Ø
9	Ergüsse maligner Ätiologie, unbehandelt	8	9	8	7
2	Ergüsse maligner Ätiologie, tumorspezifisch behandelt	1	1	1	1
5	Ergüsse ungeklärter Ätiologie	5	5	5	5

DUBACH und VARIAKOJIS (12) untersuchten mit der Hitzeinaktivierungsmethode nur die LDH-Isoenzyme in den Ergüssen und kamen zu folgenden Ergebnissen:

n	Ätiologie	LDH I > 65 %	LDH V > 25 %
11	benigne Transsudate	4	5
13	benigne Exsudate	1	10
10	maligne Ergüsse	1	6

Die LDH V betrug im Durchschnitt bei benignen Exsudaten 43,4 Relativ-%, bei malignen Ergüssen 36,0 Relativ-%.

WÖRNER (90) trennte mit der Zellulose-Acetat-Folienelektrophorese ebenfalls nur die LDH-Isoenzyme in Pleuraergüssen auf. Seine Ergebnisse wurden zusammengefaßt:

n	Ätiologie	LDH V < 100 IE	LDH V > 100 IE	LDH V > 200 IE
6	benigne Transsudate	6	Ø	Ø
7	benigne Exsudate	1	6	6
4	maligne Ergüsse	2	2	Ø
3	Ergüsse bei M.Hodgkin	3	Ø	Ø

Eine absolute und relative Erhöhung der langsam wandernden Fraktionen LDH IV + LDH V (gamma-LDH) wurde von einigen

Untersuchern (11,12,52,55,56) als das wichtigste Indiz einer malignen Ursache der Ergüsse angesehen. Jedoch wurden auch in benignen Ergüssen - und da vor allem in Exsudaten - die LDH IV + LDH V erhöht gefunden (12, 13,90); ihre Aktivität übertraf z.T. die der in malignen Ergüssen vorgefundenen gamma-LDH ganz erheblich.

6. Verhalten von Lactatdehydrogenase und Lactatdehydrogenase-Isoenzymen unter tumorspezifischer Therapie

Die Veränderungen in LDH-Gesamtaktivität und LDH-Isoenzymmuster unter einer tumorspezifischen Therapie waren abhängig von dem Differenzierungsgrad der Tumoren: bei strahlensensiblen, wenig differenzierten Tumoren stieg die LDH-Aktivität im Serum zu Beginn einer Bestrahlung stark an und normalisierte sich mit der Remission des Tumors, während bei hochdifferenzierten Malignomen die LDH sich unter einer radiologischen Behandlung nicht oder nur gering veränderte (35,36). Der Abfall der SLDH unter tumorspezifischer Behandlung wurde von einigen Autoren als Indiz für einen Therapieerfolg gewertet (4, 32), während andere eine längere klinische Besserung auch nach Abfall der SLDH nicht immer beobachten konnten (28).

Das LDH-Isoenzymmuster wurde parallel zu einer Tumorremission zunehmend normalisiert gefunden (7), doch änderte sich auf der anderen Seite bei wenig strahlensensiblen Tumoren unter einer radiologischen Behandlung die LDH-Isoenzymverteilung nicht oder nur gering (36).

In tumorspezifisch behandelten Ergüssen fand WROBLEWSKI (92) trotz positivem Tumorzellnachweis die ELDH mit nur 1 Ausnahme immer gegenüber der SLDH erniedrigt.

RICHTERICH et al. (55) untersuchten die therapieabhängigen Schwankungen in der Verteilung der Isoenzymmuster

in maligne bedingten Ergüssen und fanden unmittelbar nach einer Bestrahlung ihre Malignitätskriterien (siehe I,5) noch erfüllt. Nach mindestens 2 Wochen dauernder Bestrahlung erfolgte dann ein Abfall der gamma-LDH, die dann mit weiterem Abstand vom Behandlungstermin und Fortbestehen der Krankheit wieder anstieg.

II PROBLEMSTELLUNG DER ARBEIT

Die bis zum Abschluß der Arbeit vorliegenden Mitteilungen zu diesem Thema können lediglich als orientierende Untersuchungen angesehen werden, da die Gesamtzahl der bisherigen Analysen zu gering ist, um bindende Aussagen machen zu können.

Dies betraf die Bestimmung des Quotienten ELDH/SLDH, der von einigen Autoren nur bei Ergüssen maligner Ätiologie und Erfüllung gewisser Bedingungen (positiver Tumorzellnachweis im Erguß, keine vorangegangene tumorspezifische Therapie) größer als 1 gefunden und daher als diagnostisches Hilfsmittel zur Klärung der benignen oder malignen Genese angesehen wurde. Verfechter dieser Theorie war vor allem WROBLEWSKI (91,92,94) mit einer Zahl von 61 Ergüssen, die diese Bedingung erfüllten - wobei die Frage nach der Zahl der mehrfach in den 3 Arbeiten aufgeführten Fälle offenbleiben muß. Andere Untersucher (8,18,55,58,60) bezweifelten dies, da sie bei insgesamt 25 Ergüssen benigner Genese ebenfalls über 1 erhöhte ELDH/SLDH-Quotienten fanden, während sie bei den angeführten maligne bedingten Ergüssen ELDH/SLDH-Quotienten größer und kleiner als 1 fanden. Meist waren jedoch keine Angaben über Therapie, Tumorzellnachweis im Erguß und/oder Herkunft des Punktates aus Pleurahöhle, Peritonealraum oder Herzbeutel in den Arbeiten enthalten.

Auch die Auswertung der LDH-Isoenzymbestimmungen in Erguß und Serum widersprachen einander: auf der einen Seite fand der Arbeitskreis um RICHTERICH (55) als Malignitätskriterium eine absolute und relative Erhöhung der sog. gamma-LDH im Erguß - die auch gegenüber der gamma-LDH im entsprechenden Serum erhöht war - von 7 nicht gezielt vorbehandelten Tumorpatienten. Andererseits berichtete WÖRNER (90) in 6 und DUBACH und VARIAKOJIS (12) in 10 Fällen benigne bedingter Exsudate über erhebliche absolute bzw. relative

Aktivitätszunahmen im Bereich der LDH V. Die verwandten Untersuchungstechniken bezüglich der Isoenzymauftrennungen waren unterschiedlich und erlaubten jeweils keine optimale Fraktionierung aller 5 LDH-Isoenzyme im Untersuchungsmaterial.

Wir haben daher versucht, mit der Agargelelektrophorese an Hand eines größeren Ergußmaterials den differentialdiagnostischen Wert vergleichender Bestimmungen von Gesamtaktivität und Isoenzymverteilung der Lactatdehydrogenase in Pleuraergüssen und Blutseren zu untersuchen.

III MATERIAL

In 117 Pleuraergüssen und den entsprechenden Seren von insgesamt 74 Kranken wurde die LDH-Gesamtaktivität bestimmt und die LDH-Isoenzyme elektrophoretisch aufgetrennt. Bei 27 dieser Patienten wurde mehrfach (insgesamt 70-mal) ein Pleuraerguß punktiert; insgesamt wurden also 43 Wiederholungspunktionen durchgeführt. Die Verteilung nach Ätiologie, spezifischem Gewicht und tumorspezifischer Behandlung ist aus Tab. 2 ersichtlich. In Klammern wurde in der Spalte "Pleuraergüsse" die Anzahl der Wiederholungspunktionen angegeben, in der Spalte "Patienten" die Anzahl der wiederholt punktierten Patienten.

Ätiologie	Pleuraergüsse n	Patienten n	Anzahl der Vergleichsuntersuchungen LDH-Gesamtaktivität	LDH-Isoenzyme
Transsudate benigner Ätiologie	14(1)	14(1)	13	14
Exsudate benigner Ätiologie	38(12)	27(10)	36	34
Ergüsse maligner Ätiologie, unbehandelt	24(9)	18(8)	22	23
Ergüsse maligner Ätiologie, tumorspezifisch behandelt	41(21)	22(11)	41	41

Tab. 2 Verteilung des Untersuchungsmaterials nach Ätiologie und spezifischem Gewicht bzw. tumorspezifischer Therapie. In Klammern die Zahl der Wiederholungspunktionen bzw. der wiederholt punktierten Patienten.

Bei den Ergüssen benigner Genese wurde in 1 Fall zunächst ein Transsudat gewonnen; die Wiederholungspunktion ergab dann ein Exsudat. In 1 weiteren Fall wurde im Anschluß an

2-malige Exsudatpunktionen beim 3. Mal ein Transsudat erhalten. Dieser Patient wurde in Tab. 2 sowohl bei den Transsudaten benigner Genese wie auch bei den Exsudaten benigner Genese in Klammern aufgeführt.

Bei den Ergüssen maligner Ätiologie setzte in 2 Fällen nach den Erstpunktionen eine tumorspezifische Behandlung ein; die folgenden Punktate wurden dann unter die tumorspezifisch behandelten Ergüsse maligner Genese eingeordnet. In 3 weiteren Fällen wurde zum 1. Mal während der Dauer einer tumorspezifischen Therapie bzw. innerhalb von 4 Wochen nach Absetzen der Behandlung punktiert. Die Wiederholungspunktionen lagen dann außerhalb dieses Zeitraumes nach Absetzen der Therapie und wurden unter die unbehandelten Ergüsse maligner Ätiologie eingereiht. In einem dieser Fälle wurde nach erneutem Einsetzen einer tumorspezifischen Behandlung wiederum punktiert. Dieser Fall erscheint daher in Tab. 2 sowohl bei den unbehandelten wie bei den tumorspezifisch behandelten Ergüssen maligner Genese als wiederholt punktierter Patient. Ebenfalls in Tab. 2 doppelt geführt ist der 3. dieser Fälle, bei dem während des Behandlungszeitraumes 2-mal punktiert wurde und erst die Drittpunktion mindestens 4 Wochen nach Absetzen der Therapie erfolgte.

In den Abb. 2 und 3 ist die Verteilung des Untersuchungsmaterials nach Ätiologie und spezifischem Gewicht bzw. die Verteilung der maligne bedingten Ergüsse nach tumorspezifischer Behandlung und Tumorzellnachweis dargestellt.

Es konnte insgesamt 112-mal (bei 69 Patienten) der Quotient ELDH/SLDH bestimmt werden. 49 der hierbei untersuchten Pleuraergüsse waren benigner, 63 maligner Genese. In 2 Fällen war die Bestimmung der SLDH, in ebenfalls 2 Fällen die der ELDH und in 1 Fall die beider Gesamtaktivitäten nicht möglich gewesen.

Insgesamt 110-mal (bei 68 Patienten) konnten die Isoenzyme

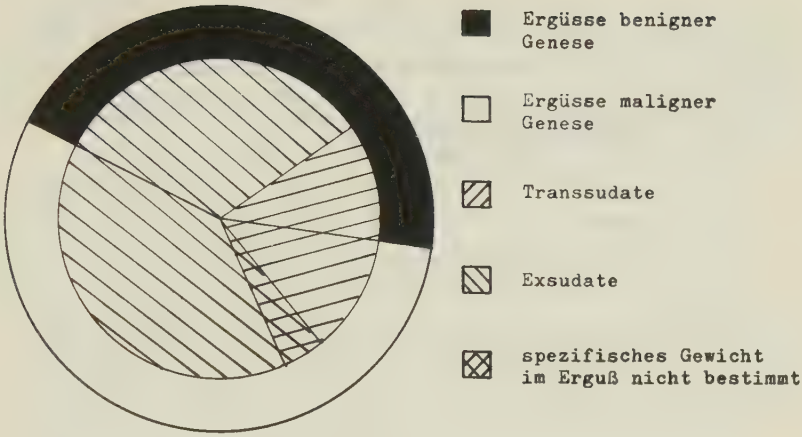


Abb. 2 Graphische Darstellung der Verteilung des Untersuchungsmaterials nach Ätiologie und spezifischem Gewicht

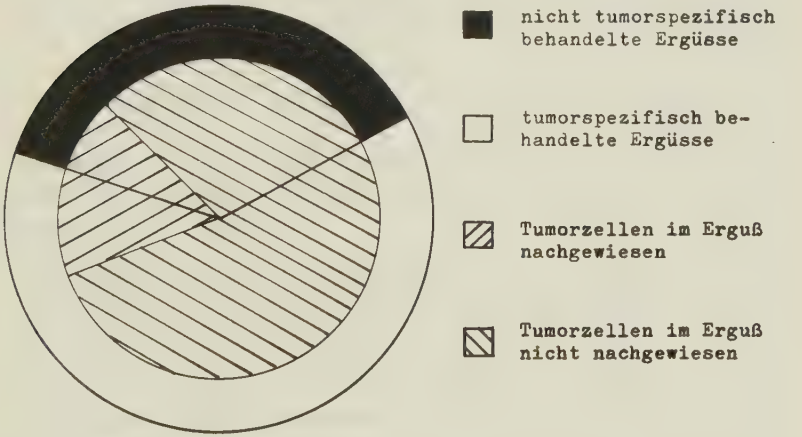


Abb. 3 Graphische Darstellung der Verteilung des Untersuchungsmaterials an Ergüssen maligner Genese nach tumorspezifischer Behandlung und Tumorzellnachweis

im Pleuraerguß untersucht werden; diese waren 65-mal maligner und 45-mal benigner Genese[+]. In 105 Fällen war ein Vergleich der Isoenzymmuster im Pleuraerguß und im Serum möglich, 5-mal konnte keine Auftrennung der Serumisoenzyme durchgeführt werden.

[+] 5 Transsudate und 2 Exsudate, jeweils benigner Genese, die nach Abschluß der Arbeit untersucht wurden, sind in den Tab. nicht aufgeführt.

IV METHODIK

1. Untersuchungen im Pleurapunktat

a. Bestimmung des spezifischen Gewichtes mit dem Araeometer ASSISTENT (Firma Hecht, Bernhausen/ Württemberg). Die Auswirkung der Differenz zwischen Eichtemperatur (t = 15°C) und zum Zeitpunkt der Messung im Erguß herrschender Temperatur auf die Dichte wurde berücksichtigt.

b. Bestimmung der Erythrocytenzahl nach der üblichen Methode durch Verdünnung mit HAYEM'scher Lösung und Auszählung in der NEUBAUER'schen Zählkammer.

c. Bestimmung der Zahl der kernhaltigen Zellen nach der üblichen Methode durch Verdünnung mit TÜRK'scher Lösung und Auszählung in der NEUBAUER'schen Kammer.

d. Anfertigung von Zellausstrichen aus dem Ergußsediment nach der üblichen Methode und Färbung nach PAPPENHEIM.

e. Untersuchung des Ergußzentrifugates auf Tumorzellen[+].

Innerhalb von 24 h post punctionem wurden im zellfreien Überstand des Zentrifugates folgende Untersuchungen durchgeführt:

f. Messung der LDH-Gesamtaktivität (nach KUBOWITZ und OTT (37)[++]; Maßeinheit IE (Mikromol Substrat x min^{-1} x l^{-1} bei 25°C)).

g. Auftrennung der LDH-Isoenzyme durch Agargel-Elektrophorese nach WIEME et al. (82,85,86), modifiziert nach FRÖHLICH (13):

[+]Für die Überlassung der histologischen Befunde bin ich Herrn Professor Dr. med. A. BOHLE (Pathologisches Institut der Universität Tübingen) zu Dank verpflichtet.

[++]Die im klinischen Labor der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen (Direktor: Professor Dr. med. Dr. med. h.c. H.E.BOCK) übliche volummodifizierte Methode wurde angewandt.

Enzymelektrophorese

Mit einem 0,1-molaren Barbital-Natrium-Puffer (MICHAELIS) vom pH=8,4 (10) wurde eine 1-prozentige Agarlösung (Reinagar BEHRINGWERKE) hergestellt.

Dann wurden Objektträger (25 x 75 mm) mit der erhitzten Agarlösung beschichtet; wir verwandten dazu die LKB-Immunelektrophoreserahmen (Firma COLORA-MESSTECHNIK, Lorch/Württemberg), in die je Rahmenhälfte 12 ml der Lösung mit der Pipette gleichmäßig aufgetragen wurden. Dies geschah am besten auf einem nivellierten Tisch. Nach dem Erkalten wurde jeweils in der Mitte der einzelnen Objektträger in querer Richtung die Auftragsstelle von ca. 15 mm Länge mit einer erhitzten Platinklinge durch Verflüssigung des Agars vertieft, in die das Untersuchungsmaterial mit einer Mikropipette aufgetragen wurde.

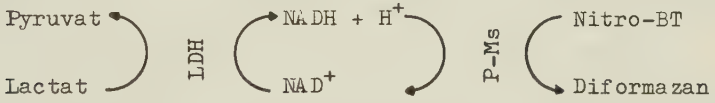
Die Elektrophorese wurde mit der LKB-Apparatur bei 220 V und 20 - 30 mA im Kühlraum bei 4 - 6°C durchgeführt. Die Laufzeit betrug 4 h, die durchschnittliche Zunahme der Stromstärke am Ende der Laufzeit 10 mA. Der oben erwähnte Barbital-Natrium-Puffer (MICHAELIS) wurde als Elektrodenpuffer verwandt.

Nach Abschluß der Elektrophorese wurden die Objektträger in eine flache Kunststoffwanne gelegt und im Brutschrank bei 37°C unter Lichtabschluß bis zur optimalen Ausfärbung nach etwa 80 - 90 min. mit folgender Substratlösung beschichtet:

Na-lactat	0,5 m	15	ml
Na-cyanid	0,1 m	15	ml
Phosphat-Puffer SØRENSEN (10) pH = 6,0	0,1 m	25	ml
$MgCl_2$	0,05 m	1,5	ml
Phenacin-Methosulfat (SERVA, Heidelberg)		30	mg

p-Nitroblautetrazoliumchlorid (SERVA, Heidelberg)	75 mg
Diphosphopyridinnucleotid (BOEHRINGER, Mannheim)	50 mg
Aqua dest.	110 ml

Bei dieser Färbemethode (40,65,88) wird das im Überschuß zugegebene Lactat zu Pyruvat oxydiert unter Hydrierung von NAD^+ zu NADH + H^+. Als intermediärer Elektronen-"carrier" wird das Phenazin-Methosulfat zwischen NAD^+ und Nitro-BT geschaltet, aus dem durch Reduktion ein unlösliches, intensiv blaurot gefärbtes Diformazan entsteht (89).



Anschließend wurden die Agargel-Streifen auf den Objektträgern in einem Gemisch von Essigsäure, Methanol und Aqua dest. (im Verhältnis 1:5:5) für etwa 24 h fixiert und entfärbt und anschließend wieder im Brutschrank bei 37°C getrocknet.

Die Auswertung der Elektropherogramme erfolgte mit dem ZEISS-Extinktionsschreiber II.

2. Untersuchungen im Serum

Innerhalb von 24 h vor oder nach der Pleurapunktion wurde von den nüchternen Patienten Venenblut entnommen. In den Seren wurden die LDH-Gesamtaktivität und die LDH-Isoenzymmuster mit den oben beschriebenen Methoden untersucht.

V METHODENKRITISCHE UNTERSUCHUNGEN

Um die Fehlerbreite der LDH-Isoenzymbestimmung in einem Pleuraerguß zu ermitteln, wurde die LDH eines Pleuraergusses 21-mal aufgetrennt. Es wurden der arithmetische Mittelwert der Einzelwerte $\bar{x}$, die Standardabweichung s und der Variationskoeffizient VK errechnet (51).

	LDH I	LDH II	LDH III	LDH IV	LDH V
$\bar{x}$	35,0	34,6	13,2	8,0	9,2
s	2,6	1,8	1,9	1,4	1,8
VK	7,4	5,2	14,4	17,5	19,6

Tab. 3 Prüfung der Reproduzierbarkeit der LDH-Isoenzymbestimmung in einem Pleuraerguß (LDH-Gesamtaktivität = 5650 IE)

Die Variationskoeffizienten der LDH III, LDH IV und LDH V lagen relativ hoch (siehe Tab. 3). Dies ergab sich aus ihrem geringen Anteil an der LDH-Gesamtaktivität des Ergusses, da die Schwankungen bei der Bestimmung der LDH-Fraktionsstärke umgekehrt proportional deren Anteil an der aufgetrennten LDH-Gesamtaktivität waren. So fand sich bei der LDH I mit höchstem Mittelwert ($\bar{x}$ = 35,0) ein niedriger Variationskoeffizient (VK = 7,4), während beispielsweise für die LDH V ($\bar{x}$ = 9,2) ein Variationskoeffizient VK = 19,6 errechnet wurde. Die Abhängigkeit des Variationskoeffizienten VK von der aufgetragenen LDH-Aktivität veranschaulicht Abb. 4.

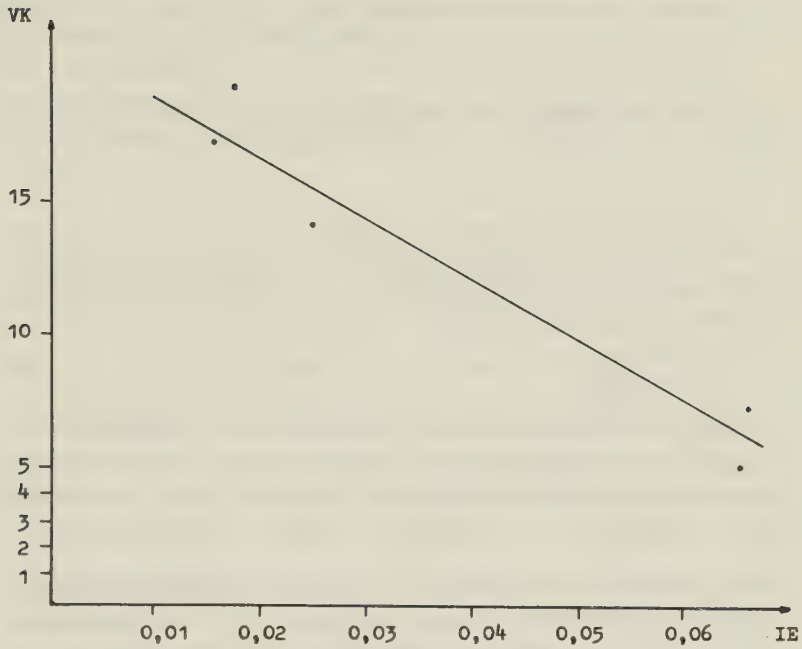


Abb. 4 Abhängigkeit des Variationskoeffizienten VK bei der Bestimmung der LDH-Fraktionsstärke von deren absoluter Aktivität in einem Pleuraerguß. Auf der Abszisse wurde die aufgetragene LDH-Aktivität (ELDH = 5650 IE, Auftrag = 30 Mikroliter) aufgezeichnet, auf der Ordinate der VK bei 20-maliger Reproduktion

VI ERGEBNISSE UND DISKUSSION

1. Lactatdehydrogenase-Gesamtaktivität in Pleuraergüssen und Seren.

In 112 Fällen konnte die LDH-Aktivität parallel im Pleuraerguß und Blutserum des Patienten bestimmt werden.

a. Ergüsse benigner Ätiologie

49 Pleuraergüsse waren gesichert benigner Genese, nach ihrem spezifischen Gewicht wurden sie weiter aufgeteilt in Transsudate und Exsudate.

aa. Transsudate

Bei der Untersuchung von 13 Pleuraergüssen benigner Genese mit einem spezifischen Gewicht unter 1,017 und den entsprechenden Seren ergab sich in jedem Fall ein Quotient Erguß-LDH/Serum-LDH (ELDH/SLDH) unter 1 (siehe Tab. 4).

Unsere Ergebnisse stimmten mit denen der Voruntersucher (8,18,55,58,91,92,94) überein. Keiner der Voruntersucher fand bei benigne bedingten Transsudaten andere Ergebnisse.

Wie schon erwähnt (siehe I,4.), wird hier ein Übertritt von Enzymmolekülen entsprechend dem Konzentrationsgefälle aus dem vaskulären Raum in die seröse Höhle angenommen (55). Eine LDH-Produktion im Pleuraraum selbst bzw. eine LDH-Ausschwemmung aus zellulären Elementen im Pleuraraum ist bei nicht entzündlich bedingten Ergüssen benigner Ätiologie unwahrscheinlich, da die Entstehung der Transsudate durch Störungen der Permeabilität der Pleura- und Gefäßwände, des Kapillardruckes und des kolloidosmotischen Druckes bedingt ist (33). Eine Enzymausschwemmung entzündlich veränderter Zellen durch Zerfall oder "leakage" kommt hier nicht in Betracht.

bb. Exsudate

Bei der Untersuchung von Pleuraergüssen benigner Genese mit einem spezifischen Gewicht von 1,017 und höher und den entsprechenden Seren fand sich nur in 7 von 36 Fällen (=19 %) eine ELDH-Aktivität, die unter der der SLDH lag. In 3 Fällen (=8 %) war der ELDH/SLDH-Quotient = 1 (siehe Tab. 5).

Unsere Ergebnisse stimmten mit denen einiger Voruntersucher überein, die die ELDH ebenfalls zu einem mehr oder weniger großen Prozentsatz gegenüber der SLDH erhöht fanden (8,18,55,58,94). Andere Autoren erwähnten ohne genauere Zahlenangaben dieselben Befunde (11,12, 20,21,56,90), während sich keine Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Untersucher (60,91,92) ergab, die bei allen Ergüssen benigner Ursache - Transsudaten wie Exsudaten - den Quotienten ELDH/SLDH kleiner als 1 fanden.

Diese Differenzen lassen sich vielleicht aus der Größe des jeweiligen Untersuchungsmaterials erklären: über Untersuchungen von insgesamt 5 entzündlich bedingten Pleuraergüssen berichtete WROBLEWSKI (91,92), SCHUHMACHER et al. (60) von 3 benigne bedingten Exsudaten. Auf der anderen Seite führten RYSEN et al. (58) immerhin 18 und GERLACH und KRONSBEIN (18) 10 entzündlich bedingte Pleuraergüsse an, während die übrigen Autoren (8,55) auch nur über ein kleines Untersuchungsmaterial verfügten. Die These, daß alle Ergüsse benigner Genese im Erguß eine niedrigere LDH-Aktivität aufweisen als im Serum, ließ sich bei Berücksichtigung eines größeren Untersuchungsmaterials nicht aufrecht erhalten.

Die hohe LDH-Aktivität in den entzündlich bedingten Ergüssen war wohl einerseits auf entzündlich bedingte Zellzahlerhöhungen im Flüssigkeitsmedium und einen Enzymverlust dieser Zellen und/oder auf eine erhöhte LDH-Produk-

Nr.	Diagnose	Erguß	Rel.-%				
		ELDH	LDH I	LDH II	LDH III	LDH IV	LDH V
6	card. Insuffizienz	47	38	33	17	6	6
42	card. Insuffizienz	117	20	39	11	16	14
74	chron. Pneumonie	107	17	47	14	14	8
97	card. Insuffizienz	88	25	37	10	13	15
109	Aortenvitium	112	43	37	10	6	4
111	Tuberkulose	209	20	23	19	22	16
114	rezid.Lungenembolie	112	32	25	7	14	12
131	card. Insuffizienz	64	35	17	10	13	26
141	Aortenvitium	-	30	20	17	17	16
154+	card. Insuffizienz	42	nicht auswertbar				
155+	card. Insuffizienz	47	34	34	13	14	5
157+	card. Insuffizienz	72	29	31	13	17	10
159+	constrikt. Peri-carditis	69	nicht auswertbar				
160+	card. Insuffizienz	72	nicht auswertbar				

Tab. 4 Transsudate benigner Genese

+Diese Ergüsse kamen erst nach Abschluß eines Teils der Arbeit hinzu

Typ	kernhaltige Zellen pro cmm	Serum SLDH	Rel.-% LDH I	LDH II	LDH III	LDH IV	LDH V	Typ	ELDH / SLDH
A_E	50	230	34	37	18	7	4	(A)	0,2
O	300	150	25	39	13	13	10	D	0,8
C_E	1950	330	24	28	18	16	14	D	0,3
O	1400	344	27	32	7	11	23	A+(B)	0,3
A_E	2100	181	40	36	10	8	6	A	0,6
O	2300	610	36	37	8	7	12	A+B	0,3
O	1100	162	41	38	10	3	8	A+B	0,7
A_E	++	258	39	44	4	2	11	(A)	0,2
A_E	++	-	38	44	10	4	4	A	-
$(C)_E$	500	216	35	42	15	7	1	D	0,2
$(C)_E$	450	150	42	34	12	6	6	A	0,3
$(C)_E$	950	286	38	42	12	5	3	A	0,3
D_E	100	112	48	35	8	2	7	D	0,6
A_E	Ø	224	36	37	16	6	5	A	0,3

++Zahl der kernhaltigen Zellen nicht bestimmt.

Nr.	Diagnose	Erguß	Rel.-%				
		ELDH	LDH I	LDH II	LDH III	LDH IV	LDH V
5	eosinophiler Erguß ungeklärter Genese	810	8	19	16	27	30
17	postoperativer Erguß, Pleuropneumonie	1070	30	30	12	16	22
25	Pleuropneumonie	169	29	29	15	21	13
26	Bronchiektasie	286	29	29	11	19	24
28	eosinophiler Erguß ungeklärter Genese	330	13	18	14	29	26
29	Bronchiektasie	228	17	30	9	21	23
34	Bronchopneumonie	134	24	29	15	15	17
35	posttraumat.Erguß	195	17	29	11	20	14
47	Tuberkulose	356	10	22	10	20	32
49	Tuberkulose	418	10	21	14	24	31
53	Eisenmenger-Syndrom	83	26	37	11	16	10
62	postpneumon. Erguß	1045	7	20	18	33	32
69	Tuberkulose	249	16	33	17	19	15
70	Zustand nach Pleuraempyem	2580	11	18	11	26	34
71	Tuberkulose	150	15	39	14	19	13
73	Tuberkulose	162	16	26	21	22	15
76	postembol. Pleuritis	97	26	35	14	16	4
77	chron.Pneumonie	169	27	48	12	9	9
78	Cava-Syndrom, postembol.Erguß	195	17	26	13	20	24
79	Cava-Syndrom, postembol.Erguß	200	19	27	12	19	23
91	posttraumat.eosinophiler Erguß	117	16	28	12	20	24
95	Pleuropneumonie	200	26	26	14	19	15
96	Tuberkulose	350	11	25	15	23	26
99	Tuberkulose	286	10	25	15	25	25
102	Tuberkulose	276	12	19	20	23	26

Typ	kernhaltige Zellen pro cmm	Serum SLDH	Rel.-% LDH I	LDH II	LDH III	LDH IV	LDH V	Typ	ELDH/SLDH
B_E	2400	140	18	42	15	10	15	D+(B)	5,8
O	775	320	22	36	29	13		D	3,3
O	2550	188	39	43	13	3	2	D	0,9
B_E	1025	128	40	40	6	8	6	D	2,2
$(B)_E$	450	156	28	44	14	7	7	D	2,1
B_E	1450	73	39	50	3	4	4	D	3,1
O	350	117	45	38	11	3	3	A	1,1
B_E	675	154	30	37	13	12	8	D	1,3
B_E	675	107	29	34	15	9	13	D	3,3
B_E	625	94	33	37	13	10	7	D	4,4
O	1150	117	42	42	11	3	2	A	0,7
B_E	++	156	23	33	18	17	9	(C)	6,7
$(C)_E$	++	230	keine Serum-Auftrennung vorhanden						1,1
B_E	700	107	38	36	14	6	6	D	24,1
C_E	2075	112	35	46	14	2	3	D	1,3
$(C)_E$	++	122	25	33	16	11	15	(B)	1,3
O	4325	117	39	39	15	5	2	A	0,8
$(C)_E$	250	200	keine Serum-Auftrennung vorhanden						0,8
B_E	1225	188	21	33	20	16	10	D	1,0
B_E	2150	188	21	33	20	16	10	D	1,1
B_E	450	117	41	40	11	4	4	A	1,0
O	1700	242	42	40	12	5	1	A	0,8
B_E	++	150	40	42	13	5		A	2,3
B_E	1425	150	29	40	17	8	6	D	1,9
B_E	500	144	29	34	20	7	10	D	1,9

Nr.	Diagnose	Erguß	Rel.-%				
		ELDH	LDH I	LDH II	LDH III	LDH IV	LDH V
103	Pleuritis exs. ungeklärter benigner Genese	88	16	24	18	21	21
106	posttraumat.eosinophiler Erguß	195	15	21	14	24	27
108	posttraumat.eosinophiler Erguß	112	14	25	10	22	29
113	Tuberkulose	312	8	17	18	32	25
116	Pleuropneumonie	128	10	21	17	21	31
125	Tuberkulose	286	17	23	13	20	27
128	Pleuritis bei nephrot.Syndrom	64	32	41	9	9	9
132	postpneumon. Erguß	-	15	17	18	25	25
135	Tuberkulose	230	27	31	5	12	25
137	Tuberkulose	162	23	32	15	14	16
142	Tuberkulose	265	17	31	20	18	14
156+	Pleuraempyem	10320	nicht auswertbar				
158+	Tuberkulose	484	16	22	24	38	

Tab. 5 Exsudate benigner Ätiologie

+Diese Ergüsse kamen erst nach Abschluß eines Teils der Arbeit hinzu

Typ	kernhaltige Zellen pro cmm	Serum SLDH	Rel.-% LDH I	LDH II	LDH III	LDH IV	LDH V	Typ	ELDH/SLDH
B_E	750	-	keine Serum-Auftrennung vorhanden						-
B_E	1250	107	34	34	22	4	6	D	1,8
B_E	3000	94	42	42	12	2	2	D	1,2
$(B)_E$	4200	175	35	40	14	6	5	D	1,8
B_E	1275	150	25	37	14	8	16	x	0,9
B_E	++	140	43	44	5	3	5	D	2,0
0	++	140	nicht auswertbar					D	0,5
B_E	++	140	keine Serum-Auftrennung vorhanden						-
0	++	169	35	41	13	6	5	D	1,4
0	++	162	35	42	12	5	6	D	1,0
$(C)_E$	++	94	35	35	11	9	9	D	2,8
$(B)_E$	++	128	33	55	10	1	1	D	80,6
$(B)_E$	2850	150	40	42	13	5		A	3,2

++Zahl der kernhaltigen Zellen nicht bestimmt.

x uncharakteristisches Isoenzymmuster

tion entzündlich proliferierter Pleuradeckzellen zurückzuführen; an Hand der Isoenzymverteilungsmuster wird die Herkunft der ELDH näher zu diskutieren sein. Andererseits ist die Abgabe von Proteinen bzw. Enzymen aus der Pleurahöhle an den extra-cavitären Raum nur gering (92,94) und ein beschleunigter enzymatischer Abbau der LDH-Aktivität im Serum wahrscheinlich (55). Zudem kann vermutet werden, daß infolge fehlender (im Serum vorhandener) Abbaumechanismen die Eliminierung der LDH-Aktivität im Pleuraerguß langsamer vor sich geht, so daß alle diese Faktoren zur Erhöhung der ELDH-Aktivität in Exsudaten benigner Genese beigetragen haben können.

b. Ergüsse maligner Ätiologie

Unter der Einwirkung von Cytostatica und/oder Bestrahlung war nach den Literaturangaben (92) mit anderen Ergebnissen im Verhalten der SLDH und ELDH zueinander zu rechnen als bei Tumorpatienten ohne tumorspezifische Therapie. Daher wurden die Ergüsse maligner Ätiologie unterteilt in eine Gruppe, bei der zum Zeitpunkt der Punktion eine antitumoröse Behandlung mit Cytostatica und/oder Bestrahlung erfolgte. Nach Ablauf von 4 Wochen nach der letzten Gabe eines solchen Medikamentes bzw. nach der letzten Bestrahlung bei weiterbestehender Krankheit konnte wieder mit einem Verhalten der ELDH und SLDH zueinander gerechnet werden, wie es vor dem Beginn der Behandlung bestanden hatte; die betreffenden Ergüsse wurden unter die unbehandelten eingereiht. Lagen die Punktionen noch innerhalb des besagten Zeitraumes, waren sie als behandelt anzusehen.

aa. Nicht tumorspezifisch behandelte Ergüsse

Insgesamt kamen 22 derartige Fälle zur Untersuchung (siehe Tab. 6); davon waren 14 nicht und 8 in einem Zeitraum von mindestens 4 Wochen vor der Punktion nicht mehr mit Bestrahlung oder Cytostatica therapiert worden. In 12 Er-

güssen dieser Gruppe (=55 %) fanden wir einen Quotienten ELDH/SLDH über 1; darunter waren 2 Punktate Transsudate.

In dieser Gruppe konnten 3-mal Tumorzellen im Pleuraerguß nachgewiesen werden; der Quotient ELDH/SLDH war in 1 Fall größer als 1, in dem 2. gleich 1 und im 3. kleiner als 1. In 5 Fällen war das Vorhandensein von Tumorzellen im Pleuraergußsediment nicht sicher auszuschließen; der Quotient ELDH/SLDH war bei 3 dieser Fälle z.T. erheblich größer als 1, bei den übrigen kleiner als 1. In 2 Fällen wurden in Pleurastanzen Malignomzellen nachgewiesen; beide Male lag die Aktivität der ELDH unter der der SLDH.

Ähnliche Befunde wurden von einigen Autoren (8,18,55,60) berichtet.

WROBLEWSKI (91,92,94) fand bei 61 Pleuraergüssen, in denen Tumorzellen nachgewiesen werden konnten bzw. anläßlich der Autopsie ein Tumor an der Pleuraoberfläche - somit in Verbindung mit dem Pleuraerguß stehend - gefunden wurde und keine tumorspezifische Vorbehandlung durchgeführt worden war, stets den Quotienten ELDH/SLDH größer als 1, während bei tumorzellnegativem Befund in unbehandelten Fällen fast immer die ELDH-Aktivität niedriger war als die der SLDH.

Wir konnten dem nur 3 Ergüsse mit sicherem Tumorzellgehalt gegenüberstellen, fanden jedoch auch bei fraglichem oder negativem Ausfall der histologischen Untersuchungen auf Tumorzellen in mehr als der Hälfte der Fälle höhere ELDH- als SLDH-Werte. Wir konnten also den Nachweis eines ELDH/SLDH-Quotienten größer als 1 nicht mit dem Befund eines direkten Kontaktes der Ergußflüssigkeit mit dem Tumorgewebe gleichsetzen, zumal wir derartige Quotienten - wie oben berichtet - auch bei Ergüssen benigner Genese fanden. Andererseits wiesen die ELDH/SLDH-Quotienten unter 1 bei einem Erguß mit positivem Tumorzellnachweis und 2 Ergüssen mit Tumorzellen in der Pleurastanze darauf hin,

Nr.	Diagnose	Erguß	Rel.-%					
		ELDH	LDH I	LDH II	LDH III	LDH IV	LDH V	Typ
8	M. Hodgkin	69	28	38	15	13	6	D_E
11	M. Hodgkin	97	29	39	13	13	6	$(C)_E$
13	Pleuraendo-theliom?	5650	23	26	19	18	14	O
18	Bronchial-Ca.	181	17	36	9	22	16	O
20	M. Hodgkin	102	36	49	7	6	2	D_E
46	Pleuraendo-theliom?	4930	22	35	21	13	9	$(C)_E$
51	Mamma-Ca.	144	15	30	16	18	21	$(B)_E$
54	unbek.Primär-Tu.,Metastasen	308	20	34	15	18	13	O
58	Osteosarkom, Metastasen	249	25	37	22	14	2	C_E
61	Osteosarkom, Metastasen	242	25	45	18	10	2	C_E
63	unbek.Primär-Tu.,Metastasen	485	22	28	16	18	16	O
82	M. Hodgkin	156	19	40	12	16	13	$(C)_E$
87	Mamma-Ca.	224	17	22	9	14	38	B_E
98	Bronchial-Ca.	249	17	29	19	20	15	O
118	Mamma-Ca.	188	13	22	17	16	32	B_E
119	Lymphang.ca.	216	20	36	11	15	18	O
121	Lymphang.ca.	156	20	44	12	11	13	O
126	Peritonealmeso-theliom, Meta-stasen	576	40	49	5	4	2	D_E
127	Pleura- + Peri-tonealcarcinose	83	34	45	11	6	4	D_E
130	Mamma-Ca.	150	15	29	17	21	18	O
133	Bronchial-Ca.	128	32	36	12	11	9	O
134	M. Hodgkin	-	2	15	20	26	37	B_E
150	Melanosarkom	700	13	33	19	19	16	C_E
153	M. Hodgkin	-	33	38	10	9	10	D_E

Tab. 6 Nicht tumorspezifisch behandelte Ergüsse maligner Atiologie

? Tumorzellen im Erguß nicht sicher auszuschließen

kernhaltige Zellen pro cmm	Tumorzellnachweis	Serum	Rel.-%						ELDH / SLDH
		SLDH	LDH I	LDH II	LDH III	LDH IV	LDH V	Typ	
925	-	188	29	42	9	10	10	D	0,4
650	-	286	34	49	11	4	2	x	0,3
1500	?	265	44	40	10	4	2	A	21,3
525	+	265	32	38	14	8	8	D	0,7
1025	-	162	38	41	7	7	7	D	0,6
1625	?	286	46	41	10	3		A	17,2
1225	+	128	28	39	17	6	10	(B)	1,1
4575	-	265	32	40	14	9	5	x	1,2
200	-	224	40	42	12	4	2	C	1,1
++	-	179	36	45	13	4	2	(C)	1,4
1650	-	418	34	41	15	5	5	D	1,2
525	-	140	35	45	13	3	4	D	1,1
325	+	230	27	37	13	10	13	B	1,0
++	-	297	20	35	23	15	7	C	0,8
425	-	400	26	35	11	9	19	B	0,5
500	1.)	276	31	38	13	6	12	B	0,8
500	1.)	216	29	51	12	4	4	D	0,7
++	-	112	47	46	3	2	2	D	5,1
++	?	134	33	45	6	8	8	D	0,6
++	?	88	43	49	4	2	2	D	1,7
++	?	150	42	43	3	5	7	D	0,9
++	-	107	49	43	5	1	2	A	-
++	-	162	keine Serum-Auftrennung vorhanden						4,3
++	-	-	40	51	5	2	2	A	-

1.) Tumorzellnachweis in Pleurastanze

++ Zahl der kernhaltigen Zellen nicht bestimmt

x uncharakteristisches Isoenzymmuster

daß auch bei direktem Kontakt von Erguß und Tumorzelle die ELDH-Aktivität nicht höher sein muß als die der SLDH. In den 3 letztgenannten Fällen lag die LDH-Gesamtaktivität im Serum im Normbereich bzw. war nur geringfügig erhöht.

In Tab. 7 sind die Ergebnisse der Untersuchungen über die ELDH/SLDH-Quotienten in der Gruppe der nicht tumorspezifisch behandelten Ergüsse maligner Genese zusammengefaßt.

n		ELDH>SLDH	ELDH>SLDH
22	unbehandelte Ergüsse maligner Ätiologie	12 (2)	10 (2)
3	Tumorzellnachweis im Pleuraerguß +	2	1
2	Tumorzellnachweis in Pleurastanze +	Ø	2

Tab. 7 Zusammenfassende Übersicht der Ergebnisse der ELDH/SLDH-Quotienten bei den nicht tumorspezifisch behandelten Pleuraergüssen maligner Ätiologie und den entsprechenden Seren.
In Klammern () die Anzahl der Transsudate.

bb. Tumorspezifisch behandelte Ergüsse

Bei Patienten, deren Pleuraergüsse durch ein Malignom bedingt war und die zum Zeitpunkt der Ergußentnahme unter einer tumorspezifischen Behandlung standen oder eine solche noch innerhalb von 4 Wochen vor der Punktion erfolgt war, fanden wir in 20 von 41 Fällen (=49 %) einen ELDH/SLDH-Quotienten größer als 1, darunter in 3 von insgesamt 10 Transsudaten (siehe Tab. 8).

7-mal konnten Tumorzellen im Erguß nachgewiesen werden; 2-mal lag hier die ELDH höher als die LDH-Aktivität im Serum. In 3 Fällen konnten Tumorzellen nicht sicher ausgeschlossen werden; hier war in jedem Fall der Quotient

ELDH/SLDH größer als 1.

Wieder stehen unsere Ergebnisse denen WROBLEWSKIs (92) gegenüber, der bei seinen 7 behandelten Fällen mit positivem Tumorzellnachweis 6-mal gegenüber der SLDH erniedrigte ELDH-Werte fand; in 1 Fall war ELDH = SLDH. Er folgerte daraus, daß die Einwirkung der tumorspezifischen Therapie die LDH-Ausschwemmung und andere metabolische Funktionen der Tumorzellen in der serösen Flüssigkeit beeinflußt, ohne sie zu zerstören.

Da unter einer tumorspezifischen Behandlung durch den Malignomzellzerfall bedingte initiale LDH-Aktivitätserhöhungen im Serum gemessen worden waren (35,92), mußte ein derartiger Mechanismus als Ursache unserer Ergebnisse ausgeschlossen werden. Nur in 2 Fällen hatte ein Behandlungsbeginn innerhalb von 7 Tagen vor der Punktion stattgefunden; die ELDH war jeweils nicht gegenüber der SLDH erhöht. Nach dem schon weiter oben Angeführten mußte damit - sollte die Annahme WROBLEWSKIs stimmen - entweder eine Therapieresistenz in etwa der Hälfte der Fälle ohne Änderung der ELDH oder aber eine LDH-Freisetzung aus anderen als den Malignomzellen in Erwägung gezogen werden. Eine Klärung dieser Fragen wird der Auswertung der LDH-Isoenzymverteilungsmuster vorbehalten bleiben.

In Tab. 9 wurden die Ergebnisse der Untersuchungen über die ELDH/SLDH-Quotienten in der Gruppe der tumorspezifisch behandelten Pleuraergüsse maligner Genese zusammengefasst.

Nr.	Diagnose	Erguß	Rel.-%					
		ELDH	LDH I	LDH II	LDH III	LDH IV	LDH V	Typ
7	M. Hodgkin	83	20	43	11	15	11	$(C)_E$
10	M. Hodgkin	72	20	35	15	20	10	C_E
12	Bronchial-Ca.	216	17	38	16	22	7	C_E
19	M. Hodgkin	69	21	35	13	18	13	D_E
21	Bronchial-Ca.	338	13	30	20	26	11	C_E
22	Bronchial-Ca.	300	20	42	9	18	11	$(C)_E$
23	Mamma-Ca.	216	20	39	18	18	5	C_E
24	Sarkom der Lunge	122	20	37	14	22	7	C_E
31	Bronchial-Ca.	297	16	29	14	21	20	O
32	Sarkom der Lunge	93	24	34	15	20	7	$(C)_E$
33	Mamma-Ca.	142	31	48	10	8	3	$(C)_E$
37	Bronchial-Ca.	249	14	26	19	24	17	$(C)_E$
40	chron.Myelose	780	30	47	17	5	1	$(C)_E$
43	Bronchial-Ca.	224	14	34	15	21	16	C_E
44	Sarkom der Lunge	107	28	47	11	12	2	C_E
45	M. Hodgkin	150	22	38	14	23	3	C_E
50	chron.Myelose	516	29	50	16	5		C_E
56	chron.Myelose	1220	27	41	23	8	1	C_E
59	M. Hodgkin	102	27	49	9	11	4	$(C)_E$
65	Mamma-Ca.	112	12	31	13	25	19	$(B)_E$
68	Mamma-Ca.	122	15	36	19	18	12	C_E
80	malignes Synovialom	312	8	21	21	30	20	C_E
81	malignes Synovialom	242	10	24	23	29	14	C_E
85	malignes Synovialom	224	13	31	24	26	6	C_E
86	M. Hodgkin	150	17	39	15	17	12	C_E
88	malignes Synovialom	242	9	21	17	38	15	C_E
89	malignes Synovialom	249	7	24	22	37	9	C_E

kernhaltige Zellen pro cmm	Tumorzellnachweis	Serum	Rel.-%						ELDH / SLDH
		SLDH	LDH I	LDH II	LDH III	LDH IV	LDH V	Typ	
175	-	230	28	43	16	8	5	(C)	0,4
450	-	216	34	38	17	6	5	(C)	0,3
875	+	371	32	40	15	8	5	(C)	0,6
150	-	107	32	35	13	13	7	D	0,6
625	-	286	28	45	15	8	4	x	1,2
250	-	195	38	44	11	4	3	D	1,5
175	+	510	22	42	18	14	4	(C)	0,4
350	+	140	36	38	12	10	4	D	0,9
75	-	144	34	39	14	8	5	A	2,1
700	-	109	34	38	14	8	6	D	0,9
1475	-	102	34	37	15	6	8	(B)	1,4
100	-	134	33	42	14	6	5	D	1,9
200	-	3240	31	44	21	3	1	C	0,2
200	-	200	34	38	13	11	4	(D)	1,1
775	-	140	36	49	10	4	1	x	0,6
2800	-	169	33	47	15	3	2	D	1,1
525	-	2090	29	40	23	8		C	0,2
875	-	4480	24	45	27	4		C	0,3
75	-	169	30	39	15	9	7	C	0,6
200	-	97	38	41	14	5	2	(C)	1,1
300	+	140	28	36	21	11	4	(D)	0,9
2700	+	200	27	38	25	9	1	C	1,6
200	-	200	27	38	25	9	1	C	1,2
275	-	297	19	36	25	18	2	C	0,8
175	-	112	32	51	11	2	4	x	1,3
++	-	297	19	36	25	18	2	C	0,8
225	-	297	19	36	25	18	2	C	0,8

Nr.	Diagnose	Erguß	Rel.-%					
		ELDH	LDH I	LDH II	LDH III	LDH IV	LDH V	Typ
90	malignes Synovialom	242	27	40	19	13	1	C_E
92	M. Hodgkin	69	17	36	16	19	12	C_E
101	Reticulosarkom	433	26	34	22	13	5	$(C)_E$
110	Bronchial-Ca.	350	30	44	11	8	7	D_E
115	Mamma-Ca.	224	13	28	21	10	28	$(B)_E$
117	Mamma-Ca.	181	10	24	19	26	21	0
122	Mamma-Ca., Lymphangiosis ca.	102	34	43	4	8	11	D_E
136	Chondro-osteoidsarkom	242	18	30	12	18	21	$(B)_E$
139	Chondro-osteoidsarkom	242	18	31	15	16	20	0
140	Mamma-Ca., Pleuritis ca.	94	22	35	15	15	13	0
144	Mamma-Ca., Pleuritis ca.	97	21	30	17	18	14	0
145	Chondro-osteoidsarkom	941	25	29	14	17	15	0
146	Bronchial-Ca.	3480	7	29	19	27	18	C_E
148	Bronchial-Ca.	1280	9	33	26	20	12	C_E

Tab. 8 Tumorspezifisch behandelte Ergüsse maligner Ätiologie

? Tumorzellen nicht sicher auszuschließen.

++ Zahl der kernhaltigen Zellen nicht bestimmt.

x uncharakteristisches Isoenzymmuster

kern-haltige Zellen pro cmm	Tumor-zell-nach-weis	Serum	Rel.-%						ELDH / SLDH
		SLDH	LDH I	LDH II	LDH III	LDH IV	LDH V	Typ	
2500	-	400	40	38	15	6	1	C	0,6
300	-	102	32	42	13	10	3	x	0,7
100	+	645	26	39	24	9	2	C	0,7
750	-	140	30	42	14	9	5	(C)	2,5
175	-	400	26	35	11	9	19	B	0,6
625	+	128	31	36	17	8	8	D	1,4
++	-	134	35	51	8	3	3	D	0,8
++	-	122	46	42	7	2	3	A	2,0
++	-	122	46	42	7	2	3	A	2,0
++	?	97	32	35	15	9	9	D	1,0
++	?	97	32	35	15	9	9	D	1,0
++	-	112	45	43	7	2	3	(A)	8,4
++	-	232	35	42	15	8		x	15,0
++	?	344	26	46	21	5	2	(C)	3,7

n		ELDH > SLDH	ELDH < SLDH
41	tumorspezifisch behandelte Pleuraergüsse maligner Ätiologie	20 (3)	21 (7)
7	Tumorzellnachweis im Pleuraerguß positiv	2	5
3	Tumorzellen im Erguß nicht sicher auszuschließen	3	ø

Tab. 9 Zusammenfassende Übersicht der Ergebnisse der ELDH/SLDH-Quotienten bei den tumorspezifisch behandelten Pleuraergüssen maligner Ätiologie und den entsprechenden Seren.
In Klammern () die Anzahl der Transsudate.

c. Klinisch-diagnostische Folgerungen der vergleichenden Untersuchungen der Lactatdehydrogenase-Gesamtaktivität in Pleuraergüssen und Seren

Eine Regelmäßigkeit war nur bei den Transsudaten benigner Genese zu erkennen: hier lag die Aktivität der Erguß-LDH stets niedriger als die der Serum-LDH. Da jedoch Transsudate maligner Ätiologie ebenfalls ELDH/SLDH-Quotienten kleiner als 1 aufweisen können, ist ein differentialdiagnostischer Schluß auf die maligne oder benigne Genese eines Ergusses aus dem Zusammentreffen: Transsudat + ELDH/SLDH-Quotient <1 bzw. >1 nicht zulässig. Auch bei Berücksichtigung der Therapie ist dies nicht möglich, da ELDH/SLDH-Quotienten unter 1 auch bei 2 unbehandelten Transsudaten maligner Ätiologie beobachtet wurden.

Desgleichen gab es auch bei den Exsudaten - unabhängig von ihrer Ätiologie - und bei solchen maligner Genese auch unabhängig von der tumorspezifischen Therapie ELDH/SLDH-Quotienten größer und kleiner als 1: so war in 81 % der Exsudate benigner Genese und in insgesamt 51 % der Ergüsse maligner Ätiologie (49 % der tumorspezifisch Behandelten,

55 % der Unbehandelten) die ELDH gegenüber der SLDH erhöht. In 8 % der Exsudate benigner Genese und in insgesamt 5 % der Ergüsse maligner Ätiologie (5 % der tumorspezifisch Behandelten und 5 % der Unbehandelten) war der ELDH/SLDH-Quotient = 1, während in 11 % der benigne bedingten Exsudate und in 44 % der Malignom-bedingten Ergüsse (46 % der tumorspezifisch Behandelten und 40 % der Unbehandelten) die LDH-Aktivität im Erguß gegenüber der im Serum erniedrigt war.

Die völlig regellose Verteilung von ELDH/SLDH-Quotienten jeder Größe auf Ergüsse maligner und benigner Genese - mit Ausnahme der Transsudate benigner Herzkunft - wurde in Abb. 5 dargestellt.

Allein aus dem ELDH/SLDH-Quotienten ist somit eine Aussage über eine maligne oder benigne Ergußätiologie nicht zulässig. Als einzige Ausnahme kann gelten, daß ein Quotient ELDH/SLDH über 1 in einem Erguß mit dem spezifischen Gewicht von 1,016 und darunter die benigne Ätiologie wenig wahrscheinlich macht. Die vergleichende Bestimmung der LDH-Aktivität im Serum und Erguß allein ist daher zur ursächlichen Zuordnung eines Pleuraergusses nicht zu verwenden, wie dies schon von einigen Autoren (8,11,12,18, 21,22,55,56,58,90) betont wurde, während andere (5,60,91, 92,94) dies unter gewissen Bedingungen für möglich hielten.

2. Lactatdehydrogenase-Isoenzyme in Pleuraergüssen und Seren

Einleitend wurden in Tab. 10 zunächst die bis jetzt bekannten LDH-Verteilungsmuster aufgeführt, wie sie im Serum bei verschiedenen Erkrankungen gefunden werden.

Die elektrophoretische Auftrennung der LDH in Pleuraergüssen erbrachte eine Vielzahl von Isoenzymmustern. Dies erscheint

durchaus verständlich, wenn man die Inhomogenität des

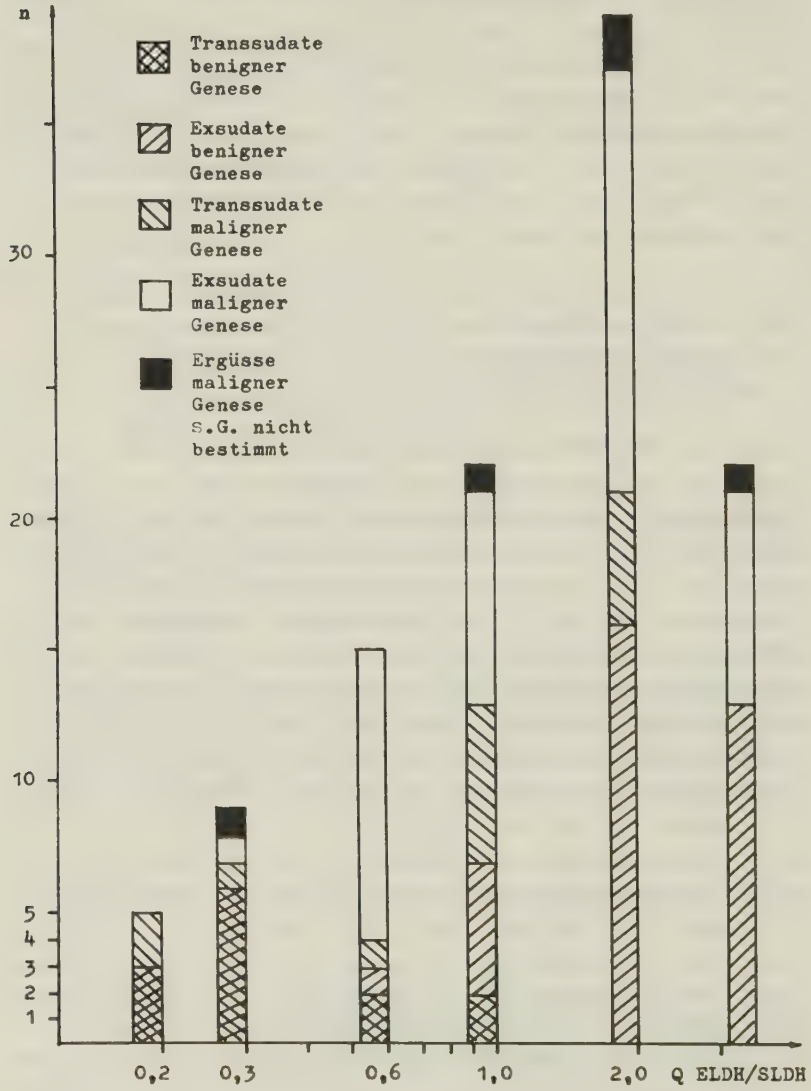


Abb. 5 Das Verhältnis von ELDH zu SLDH in Pleuratranssudaten und -exsudaten benigner und maligner Ätiologie

LDH-Verteilungsmuster	Aktivitätsverteilung auf die Enzymfraktionen	Vorkommen bei folgenden Krankheiten
A	LDH I + LDH II ↑ LDH I > LDH II	hämolytische Erkrankungen; florid̈e Myocardschädigung; akuter Nierenparenchymschaden+ Seminome, Dysgerminome, maligne Teratome
B	LDH IV + LDH V ↑ LDH IV < LDH V	florider Leberparenchymschaden
C	LDH II - LDH IV ↑	Malignomerkrankungen; Hämoblastosen; selten: bei benignen Erkrankungen+ (98)
D	LDH I II III IV V $\bar{x}$ = 35,0 41,8 9,8 7,2 6,2 % s = 4,0 4,5 2,4 3,1 2,7	Serum von Normalpersonen (16)

Tab. 10 LDH-Profil im Serum bei verschiedenen Erkrankungen

+Der Verteilungstyp ist nur kurzfristig und nicht regelmäßig nachzuweisen.

untersuchten Materials im Hinblick sowohl auf die Ätiologie als auch auf die zellulären Bestandteile in den Pleuraergüssen berücksichtigt. In Abhängigkeit von der jeweiligen Pleuraerkrankung ist die Zusammensetzung der im Erguß nachweisbaren Zellen sehr unterschiedlich. Die überwiegend vorkommenden Zellarten unterscheiden sich erheblich in ihrem LDH-Typ (z.B. Leukocyten, Erythrocyten u.a., wie aus Tab. 11 zu entnehmen ist). Da im Pleuraer-

LDH-Verteilungstyp	Aktivitätsverteilung auf die Enzymfraktionen	Vorkommen
in Leukocyten	LDH III < LDH IV < LDH V	reife Granulocyten
in Erythrocyten	LDH I > LDH II > LDH III	Normocyten

Tab. 11 LDH-Verteilungstypen in Leukocyten und Erythrocyten

guß bei den Isoenzymuntersuchungen jedoch jeweils nur eine Summe von Einzelmustern bestimmt wird, ist neben eindeutig zu definierenden Isoenzymverteilungstypen auch das durch eine solche Überlagerung häufige Auftreten von nicht zu differenzierenden, uncharakteristischen LDH-Verteilungstypen zu erklären. Eindeutig zu differenzierende LDH-Verteilungsmuster sind vor allem dann zu erwarten, wenn für die LDH-Produktion im Erguß wenigstens überwiegend nur 1 Zellart in Betracht kommt oder nur ein Übertritt des Enzyms aus dem Blutserum in die Ergußflüssigkeit erfolgt.

Insgesamt ließen sich bei der elektrophoretischen Auftrennung der LDH-Isoenzyme in 110 Pleuraergüssen maligner (65) und benigner (45) Genese einige Regelmäßigkeiten und diagnostisch interessante LDH-Verteilungsmuster beobachten.

Bei der Unterteilung der Ergüsse in eine Gruppe maligner und eine Gruppe benigner Ätiologie ließ sich für beide Gruppen eine unterschiedliche Aktivitätsverteilung im

LDH-Isoenzymspektrum beobachten. In der ersten Gruppe war die LDH-Aktivität hauptsächlich auf die Isoenzymfraktionen II - IV verteilt, eine Beobachtung, die bisher vorwiegend in Tumorgeweben gemacht werden konnte (9,50,62,99). Dieses Verteilungsmuster findet sich außerdem vor allem in embryonalen Geweben und soll dort Ausdruck eines undifferenzierten Stoffwechsels sein (46,47). Betrachtet man die molekulare Struktur dieser LDH-Fraktionen, dann handelt es sich um sogenannte Hybriden (74,89), d. h. um Tetramere, die aus den beiden Monomertypen H und M der Fraktionen I und V zusammengesetzt sind (siehe Abb. 1).

In der Gruppe der benigne bedingten Ergüsse wurde im Durchschnitt ein Aktivitätsmaximum im Bereich der LDH IV + LDH V gefunden. Diese Beobachtung war überraschend, da dieser Verteilungstyp bisher vorwiegend in der Leber (47, 69,70,83), der Epidermis (47), der Skelettmuskulatur (47, 69,70,83), einer Reihe von Tumoren (17,19,46,47,49,52,64) und in tumorös bedingten Ergüssen (11,12,52,55,56) gefunden worden war. Bei letzteren wurde dies mit der Hypothese der gesteigerten Glykolyse in Tumorgeweben (73), der dadurch bedingten erhöhten Pyruvatkonzentration und der infolgedessen zunehmenden Hemmung der schneller wandernden LDH-Fraktionen (6,19) erklärt. Jedoch berichteten auch schon andere Autoren (12,13,90) über eine Erhöhung der Aktivität im Bereich der elektrophoretisch langsam wandernden LDH-Isoenzymfraktionen in Ergüssen benigner Ätiologie.

Zwischen den beiden genannten Gruppen bestanden fließende Übergänge. In Abb. 6 und 7 wurde die Häufigkeitsverteilung der Stärke der in Betracht kommenden Fraktionen graphisch dargestellt.

Die unterschiedliche Lage des Aktivitätsmaximum im LDH-Enzymspektrum der Ergüsse maligner und benigner Genese war auch statistisch mit dem t-Test nach STUDENT für nicht gepaarte Daten zu sichern. Die Summe der Relativprozente

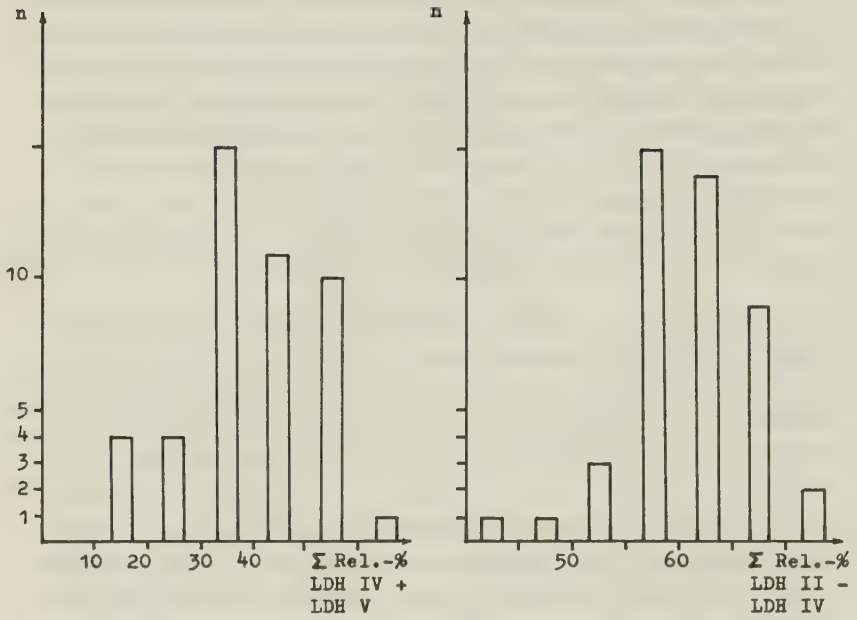


Abb. 6 Häufigkeitsverteilung der Summe der Relativ-% von LDH II - LDH IV und LDH IV + LDH V in Pleuraergüssen benigner Ätiologie.

der LDH II - LDH IV in den Ergüssen maligner Ätiologie war im Mittel statistisch signifikant höher als in den Ergüssen benigner Genese ($p < 0{,}001$). Andererseits war die Summe der Relativprozente von LDH IV + LDH V in Ergüssen benigner Genese im Mittel statistisch signifikant höher als in den Ergüssen maligner Ätiologie ($p < 0{,}001$). Einzelheiten sind der Tab. 12 zu entnehmen.

Da anzunehmen war, daß sich in den verschiedenen Aktivitätsmaxima im Enzymspektrum der Gruppen der benigne und

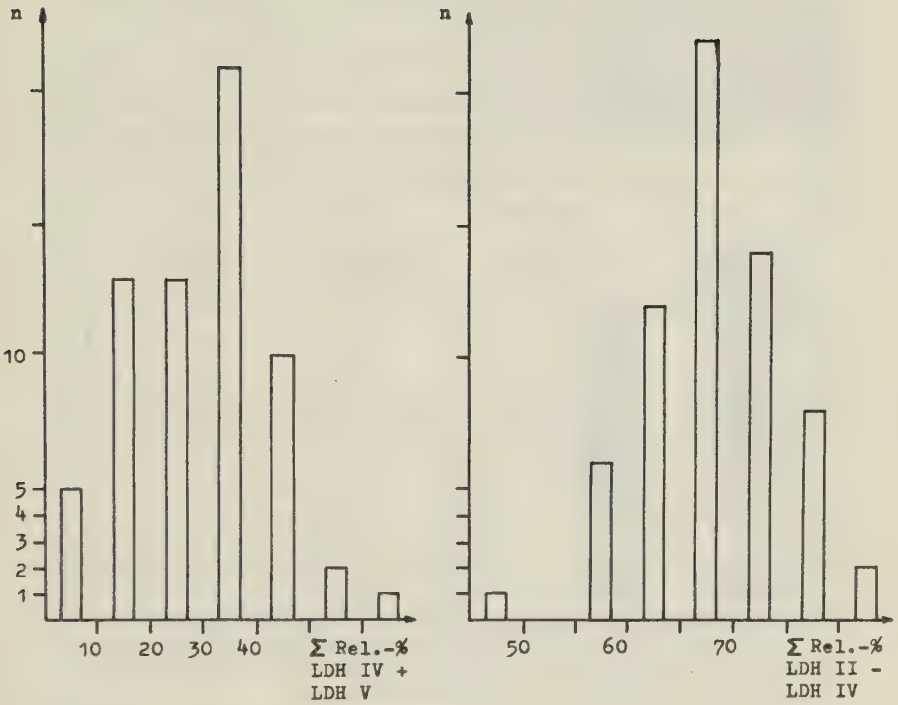


Abb. 7 Häufigkeitsverteilung der Summe der Relativ-% von LDH II - LDH IV und LDH IV + LDH V in Pleuraergüssen maligner Ätiologie.

maligne bedingten Ergüsse auch die diagnostisch verwertbaren Charakteristica dieser Gruppen verbargen, stellten wir in 2 Gruppen diejenigen Ergüsse zusammen, die diese Charakteristica in besonderer Ausprägung aufwiesen.

a. Ergußisoenzym-Typ B_E

In den Ergüssen benigner Ätiologie war - wie erwähnt - eine besondere Betonung der LDH-Aktivität in den Fraktionen IV und V festzustellen. Entsprechend der Bezeichnung eines derartigen LDH-Profils im Serum (siehe Tab. 10) gaben wir diesem LDH-Muster im Erguß die Bezeichnung B_E. Als Bedingung für sein Vorliegen setzten wir voraus:

$$\Sigma \text{ LDH IV + LDH V} \geq 40\ \%$$
$$\text{und} \quad \text{LDH IV} \leq \text{LDH V}$$

Es ergab sich, daß diese Charakteristica auch in 3 Ergüssen maligner Ätiologie gefunden wurden (siehe Abb. 8).

	LDH II - LDH IV		LDH IV + LDH V	
	maligne Ergüsse	benigne Ergüsse	maligne Ergüsse	benigne Ergüsse
n	65	45	65	45
$\bar{x}$	67,6	60,7	29,2	39,0
$s_{\bar{x}}$	± 0,83	± 0,92	± 1,58	± 1,85
t	5,52		4,1	
n	108		108	
p	<0,001		<0,001	

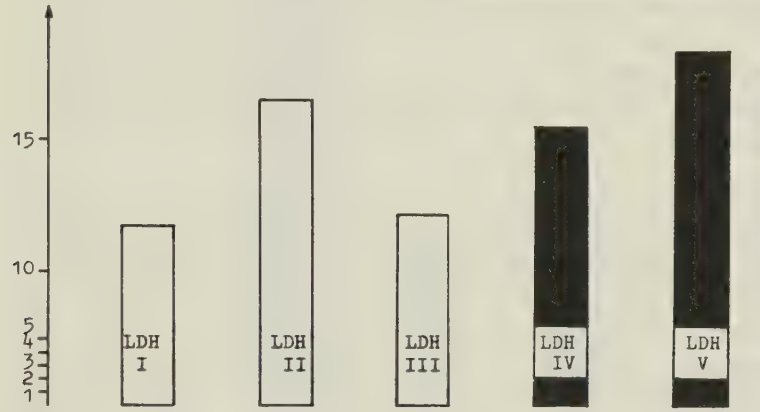
Tab. 12 Summe der Fraktionsanteile von LDH II - LDH IV und LDH IV + LDH V in Pleuraergüssen benigner und maligner Ätiologie. Angabe des Mittelwertes und des mittleren Fehlers.

Die Ursache glauben wir darin zu sehen, daß bei den Ergüssen Nr. 87 und Nr. 118 (siehe Tab. 6) auch im Serum die LDH IV und vor allem die LDH V erhöht war als Ausdruck eines gleichzeitig bestehenden Leberschadens. Wir möchten hier einen Ubergangs des Enzyms vom Intravasalraum in den Pleuraerguß annehmen, da zum Mindesten beim Erguß Nr. 118 ein erhebliches Gefälle der LDH-Aktivität vom Serum zum Erguß bestand (SLDH = 400 IE, ELDH = 188 IE). Bei dem Erguß Nr. 87 war allerdings das Gefälle sehr viel geringer (SLDH = 230 IE, ELDH = 224 IE). Es konnte zwar auf experimentellem Weg ein nur langsam ablaufender Globulinaustausch und -konzentrationsausgleich durch seröse Membranen hindurch nachgewiesen werden (41), doch kommt hinzu, daß für das Enzym im Pleuraerguß ein langsamerer Elimina-

Charakteristica:

Σ LDH IV + LDH V $\geq$ 40 Rel.-%,
dabei LDH IV $\leq$ LDH V

Durchschnittliche Verteilung der Fraktionen:



	LDH I	LDH II	LDH III	LDH IV	LDH V
$\bar{x}$ =	13,8	23,3	14,3	21,5	27,1 %
s = $\pm$	4,2	3,9	3,3	3,2	4,7

Vorkommen in 110 Pleuraergüssen: 23 x (=21 %), davon

20 x (=87 %) in Ergüssen benigner Genese	3 x (=13 %) in Ergüssen maligner Genese
6 x Tuberkulose	2 x Mamma-Carcinom mit Leberparenchymschaden
4 x posttraumatischer Erguß	1 x M.Hodgkin (hohe Leukocytenzahl im Erguß)
2 x postembolischer Erguß	
4 x para-postpneumonischer Erguß	
2 x Bronchiektasie	
2 x Erguß unklarer Genese	

Abb. 8 Vorkommen des LDH-Isoenzym-Typ B_E in Pleuraergüssen benigner und maligner Ätiologie und durchschnittliche Verteilung der LDH-Isoenzymfraktionen

tionsprozess als im Serum angenommen werden muß.

Auch bei dem 3. maligne bedingten Erguß mit dieser LDH-Zusammensetzung (Nr. 134, Tab. 6) ist die Überlagerung eines ursprünglichen Musters durch ein anderes wahrscheinlich, da das Punktat stark leukocytenhaltig und fast als Empyem anzusprechen war. Das überwiegende Vorkommen der LDH IV + LDH V in Leukocyten wurde beschrieben (9) und stützt die Annahme, daß in diesem Fall nekrobiotische Leukocyten für das Isoenzymverteilungsmuster verantwortlich waren.

Eine ähnliche Herkunft des LDH-Verteilungsmusters in den anderen, benigne bedingten Ergüssen dieses Verteilungstyps ist weniger wahrscheinlich, da in ihnen eine sehr viel geringere Beimengung kernhaltiger Zellen vorlag (die Anzahl der kernhaltigen Zellen wurde allerdings nicht regelmäßig bestimmt; sie ist in Tab. 4 - 6 und 8 angegeben) und die durchschnittliche Anzahl der kernhaltigen Zellen in den Pleurapunktaten dieser Gruppe nicht wesentlich abwich von der als nächstes zu besprechenden Gruppe mit einem ganz anders gearteten LDH-Isoenzymmuster (975/825 kernhaltige Zellen/mm^3). Es muß daher angenommen werden, daß andere im Erguß flottierende Zellen oder die geschädigten Pleuradeckzellen, deren LDH-Profil nach den uns vorliegenden Veröffentlichungen jedoch noch nicht untersucht wurden, für die Herkunft des Enzymmusters verantwortlich zu machen waren.

b. Ergußisoenzym-Typ C_E

Für das LDH-Profil mit Aktivitätsbetonung in den Fraktionen II - IV setzten wir - wieder in Anlehnung an das entsprechende Serummuster (siehe Tab. 10) - die Bezeichnung C_E fest. Als Charakteristicum dieses Verteilungstyps galt:

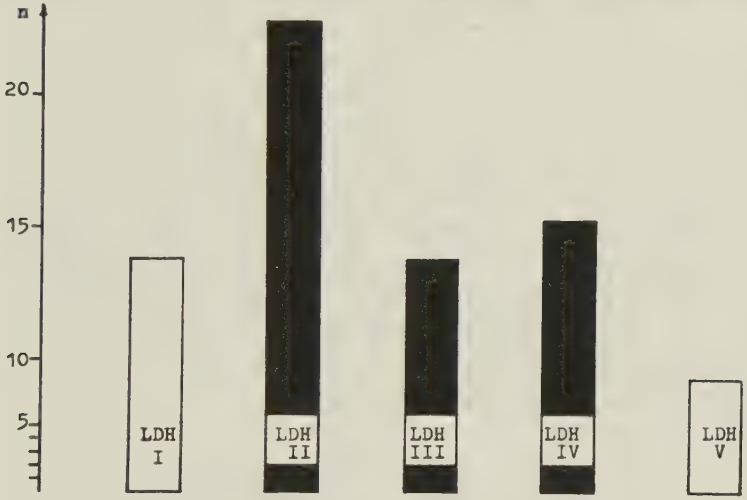
$$\Sigma \text{ LDH II - LDH IV} \geq 70\ \%$$

Auf Grund der Häufung dieses LDH-Verteilungsmusters in

Charakteristikum:

Σ LDH II - LDH IV $\geq$ 70 Rel.-%

Durchschnittliche Verteilung der Fraktionen:



	LDH I	LDH II	LDH III	LDH IV	LDH V
$\bar{x}$ =	17,6	35,8	17,7	20,3	8,6
s = $\pm$	6,7	7,7	3,5	8,2	5,7

Vorkommen in 110 Pleuraergüssen: 26 x (=24 %), davon

24 x (=92 %) in Ergüssen maligner Genese	2 x (=8 %) in Ergüssen benigner Genese
6 x malignes Synovialom (pleuropulmonale Metastasen)	1 x chronische Pneumonie
5 x Sarkom (pulmonale Metastasen	1 x Tuberkulose
5 x Bronchial-Carcinom	
4 x M. Hodgkin	
2 x Mamma-Carcinom	
2 x chronische Myelose	

Abb. 9 Vorkommen des LDH-Isoenzym-Typ C_E in Pleuraergüssen benigner und maligner Ätiologie und durchschnittliche Verteilung der LDH-Isoenzymfraktionen

Ergüssen maligner Ätiologie (92 %) müssen wir die Herkunft einer derart zusammengesetzten LDH am ehesten aus Tumorgewebe annehmen; die Ursache seines Auftretens auch in 2 Ergüssen benigner Genese (siehe Abb. 9) bleibt unklar. Als Folgerung aus dieser Häufigkeitsverteilung des Musters können wir daher vorerst nur schließen, daß der Typ C_E zwar vorwiegend in Pleuraergüssen maligner Ätiologie nachweisbar ist, aber nicht als tumorbeweisend angesehen werden kann. Überlagerungen durch ein anders geartetes Serum-Isoenzymmuster oder durch Enzymeinschwemmungen aus Zellbeimengungen in den Erguß als Ursache seines Auftretens in 2 Ergüssen benigner Ätiologie waren nicht festzustellen. Der Ergußisoenzym-Typ C_E wies auch fließende Übergänge zu den übrigen Gruppen auf; die Grenzziehung für diese Ergußgruppe bei 70 % für die Summe der Relativprozente der LDH II - LDH IV fand statt, da oberhalb dieses Wertes die meisten maligne bedingten Ergüsse und die wenigsten Ergüsse benigner Ätiologie gefunden wurden.

Nur in 37 % aller maligne bedingten Ergüsse war ein Isoenzymmuster vom Typ C_E nachzuweisen. Davon waren 3 Fälle nicht gezielt und 21 Fälle tumorspezifisch behandelt. In weiteren 17 % (davon 8 tumorspezifisch und 3 nicht behandelte Fälle) fand sich zwar ebenfalls ein Aktivitätsmaximum im Bereich der LDH II - LDH IV, doch betrug deren Prozentanteil weniger als 70 %.

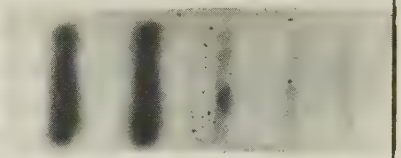
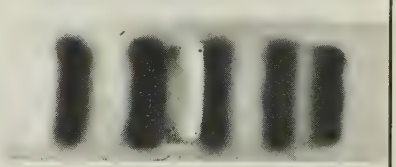
Ein Übertritt von Enzymaktivität aus dem vaskulären Raum in die seröse Flüssigkeit der Pleurahöhle läßt sich in 2 Fällen (Nr. 118, Tab. 6 und Nr. 115, Tab. 8) diskutieren. Die diese Annahme einschränkenden Untersuchungen (41) wurden schon erwähnt. Wir möchten aber in Anbetracht des Aktivitätsgefälles vom Serum zum Erguß (Nr. 118: ELDH = 188 IE, SLDH = 400 IE; Nr. 115: ELDH = 224 IE, SLDH = 400 IE) und der annähernd gleichen Verteilungsmuster in den Serum- und Ergußauftrennungen doch die LDH-

Aktivität im Serum als Quelle der im Erguß vorhandenen ansehen. Annähernd gleiche Verteilungsmuster in beiden Flüssigkeitsmedien fanden wir auch in anderen Fällen, bei denen allerdings ein Aktivitätsgefälle vom Serum zum Erguß in geringerem Ausmaß (Nr. 8,19,20,122,127) oder gar nicht (Nr. 87) bzw. in umgekehrter Richtung (Nr. 51 und vor allem Nr. 126) vorhanden war.

Daß für die LDH-Isoenzymverteilung im Erguß Nr. 134 wegen der schon makroskopisch auffälligen hohen Leukocytenbeimengung mit einiger Wahrscheinlichkeit nekrobiotische Granulocyten verantwortlich zu machen waren, wurde schon erwähnt. Ausgehend von den Charakteristica des Leukocytenmusters (siehe Tab. 11) könnten vom Isoenzymmuster her bei Nr. 51, 136 und 139 ebenfalls Leukocyten als Urheber der LDH-Verteilung im Pleuraerguß angesehen werden. Im 1. Fall fanden sich zwar vermehrt Granulocyten im Erguß, doch war in anderen Fällen die Zahl der kernhaltigen Zellen stärker erhöht, ohne daß ein Leukocytenmuster zustande gekommen wäre. In den beiden letzten Fällen konnte die Zahl der kernhaltigen Zellen nicht bestimmt werden.

c. Ergußisoenzym-Typen ohne erkennbaren ätiologischen Bezug

Neben den bisher besprochenen Enzymverteilungstypen B_E und C_E, die sich in insgesamt 49 (=45 %) aller untersuchten 110 Pleuraergüsse fanden, war in den übrigen 61 Pleuraeffusionen eine Reihe von Verteilungsmustern zu beobachten, die einerseits sehr verschiedenartig waren, andererseits jedoch untereinander fließende Übergänge zeigten. Ihre Einteilung war nur schematisierend und unter Zubilligung einer großen Variationsbreite der Einzelgruppe möglich. Am ehesten ließen sich 5 Typen unterscheiden. Ihre Charakteristica und die Anzahl der jeweiligen Ergüsse enthält Tab. 13. Die Ergußätiologie wurde in ihr nur als benigne oder maligne angegeben, da sich eine weitere Unter-

Typ	Charakteristica	Pherogramm
A_E	Aktivitätsmaximum in: LDH I + LDH II, dabei LDH I > LDH II 4 Ergüsse 4 benigner Genese	
$(B)_E$	Aktivitätsmaximum in: LDH IV + LDH V, dabei LDH IV + LDH V < 40 % oder dabei LDH IV + LDH V ≥ 40 % und LDH IV > LDH V 6 Ergüsse 2 benigner Genese 4 maligner Genese	
$(C)_E$	Aktivitätsmaximum in: LDH II - LDH IV, dabei LDH II - LDH IV < 70 % 15 Ergüsse 4 benigner Genese 11 maligner Genese	
D_E	Verteilung der Isoenzymfraktionen entsprechend der im Serum eines Gesunden 8 Ergüsse 8 benigner Genese	
O	annähernd gleichmäßige Verteilung auf alle LDH-Fraktionen 28 Ergüsse 13 benigner Genese 15 maligner Genese	

Tab. 13 LDH-Isoenzymmuster ohne erkennbaren ätiologischen Bezug. Verteilung auf Ergüsse maligner und benigner Ätiologie.

teilung als nicht weiterführend erwies.

Eine Beziehung zwischen den in Tab. 13 aufgeführten Verteilungsmustern und einer malignen bzw. benignen Ätiologie der betreffenden Ergüsse war nicht zu erkennen. Vielmehr wiesen Pleuraergüsse sehr verschiedenartiger sowohl maligner als auch benigner Genese die einzelnen LDH-Muster auf. Nur 2 Gruppen (Typen A_E und D_E) zeigten eine Übereinstimmung der Ergüsse hinsichtlich ihrer Herkunft. In diesen Gruppen war jedoch das Untersuchungsmaterial zu klein, um daraus eine allgemein gültige Regel über den Informationswert des LDH-Musters abzuleiten. Eine diagnostische Wertigkeit ließ sich daher für die in Tab. 13 aufgeführten LDH-Muster nicht aufstellen.

d. Untersuchungen zur Herkunft der Lactatdehydrogenase im Erguß

Bei der Besprechung der LDH-Gesamtaktivität in Ergüssen konnte die Herkunft aus dem Serum, aus geschädigten Pleuradeckzellen, aus nekrobiotischen Leukocyten oder aus Tumorzellen nur vermutet werden. An Hand der LDH-Isoenzymmuster wurde eine Klärung versucht.

aa. Die Verteilung der ELDH/SLDH-Quotienten in Pleuraergüssen benigner und maligner Ätiologie und den entsprechenden Seren; Analyse der Fälle mit einem Quotienten ELDH/SLDH kleiner als 1

Bei den in Tab. 14 zusammengefaßten Fällen lag der Quotient ELDH/SLDH zwischen 0,2 - 0,6. Hier bestand am eindeutigsten ein Aktivitätsgefälle der LDH vom Serum zum Erguß; die Herkunft der ELDH war am ehesten durch einen Übertritt der LDH-Aktivität aus dem Intravasalraum in die Pleurahöhle zu erklären. Es wurde versucht, aus dem Vergleich der Isoenzymmuster im Serum (siehe Tab. 10) und im Erguß (siehe Tab. 13, Abb. 8 und 9) diese Annahme zu belegen.

Nr.	Diagnose	Quotient ELDH/SLDH	Erguß Beschaffenheit	Typ	Serum Typ
6	card. Insuffizienz	0,2	klar, gelb	A_E	(A)
40	chron. Myelose	0,2	gelb, KZ^+ 200	$(C)_E$	C
50	chron. Myelose	0,2	gelb, KZ^+ 525	C_E	C
131	card. Insuffizienz	0,2	gelb	A_E	(A)
154	card. Insuffizienz	0,2	Ery^{++} 75000	$(C)_E$	D
56	chron. Myelose	0,3	rötlich-gelb, KZ^+825	C_E	C
74	chron. Pneumonie	0,3	gelb, klar, KZ^+ 1950	C_E	D
97	card. Insuffizienz	0,3	gelb	O	A+(B)
111	Tuberkulose	0,3	rötlich	O	A+B
155	card. Insuffizienz	0,3	rötlich-gelb	$(C)_E$	A
157	card. Insuffizienz	0,3	hellgelb	$(C)_E$	A
160	card. Insuffizienz	0,3	gelb	A_E	A
10	M. Hodgkin	0,3	hell, klar	C_E	(C)
11	M. Hodgkin	0,3	hell, klar	$(C)_E$	x
7	M. Hodgkin	0,4	hell, klar	$(C)_E$	(C)
8	M. Hodgkin	0,4	hell, klar	D_E	D
23	Mamma-Ca.	0,4	hellgelb, trüb	C_E	(C)
118	Mamma-Ca.	0,5	rötlich-gelb	B_E	B
128	nephrot. Syndrom	0,5	hell, klar	O	D
109	Aortenvitium	0,6	hellgelb	A_E	A
159	constr. Pericarditis	0,6	-	D_E	D

12	Bronchial-Ca.	0,6	hellgelb, klar	C_E	(C)
19	M. Hodgkin	0,6	hell, klar	D_E	D
20	M. Hodgkin	0,6	hell, klar	D_E	D
44	Sarkom der Lunge	0,6	gelb, klar	C_E	x
59	M. Hodgkin	0,6	hellgelb	$(C)_E$	C
90	malignes Synovialom	0,6	-	C_E	C
115	Mamma-Ca.	0,6	rötlich	$(B)_E$	B
127	Pleura- und Peritonealcarcinose	0,6	hellgelb	D_E	D

Tab. 14 Pleuraergüsse benigner und maligner Ätiologie mit einem ELDH/SLDH-Quotienten zwischen 0,2 - 0,6. Vergleich der Isoenzymmuster.

KZ^+ = kernhaltige Zellen/mm^3
Ery^{++} = Erythrocyten/mm^3
x = uncharakteristische Enzymzusammensetzung

In 4 Fällen wurde im Serum ein anderer Verteilungstyp als im Erguß gefunden: in den Seren der Fälle Nr. 155 und 157 lag ein Muster vor, das dem Typ A entsprach. In den entsprechenden Ergüssen waren dagegen die Fraktionen LDH II - LDH IV erhöht. Kernhaltige Zellen oder Erythrocyten waren nicht wesentlich vermehrt, so daß hier die Herkunft des LDH-Musters im Erguß offenbleiben muß. Dasselbe gilt für die unter Nr. 74 und 154 aufgeführten Ergüsse, obwohl im ersteren vermehrt kernhaltige Zellen und im letzteren eine erhebliche Erythrocytenbeimengung im Pleuraerguß vorlagen, die aber offenbar keinen Einfluß auf deren LDH-Zusammensetzungen hatten. Die Beobachtung, daß der alleinige Erythrocytengehalt ohne gleichzeitig vorhandene Zeichen einer Hämolyse keinen Einfluß auf die LDH-Zusammensetzung im Pleuraerguß hatte, konnte auch in anderen Fällen (Nr. 5,13,17,26,28,29,46; siehe Tab. 15) gemacht werden.

Da abgesehen von diesen 4 Beobachtungen eines unterschiedlichen Enzymmusters die LDH-Konstellationen im Serum und Erguß in den übrigen 25 Fällen einander ungefähr entsprachen, wird die These, daß bei niedrigen ELDH/SLDH-Quotienten offenbar im wesentlichen keine eigenständige LDH im Erguß vorliegt, sondern diese überwiegend durch einen Übertritt der SLDH aus dem Intravasalraum in den Pleuraraum gebildet wird, gestützt.

bb. Die Verteilung der ELDH/SLDH-Quotienten in Pleuraergüssen benigner und maligner Ätiologie und den entsprechenden Seren; Analyse der Fälle mit einem Quotienten ELDH/SLDH größer als 1

Bei dem Nachweis eines ELDH/SLDH-Quotienten größer als 1 mußte auf Grund des Aktivitätsgefälles der LDH vom Erguß zum Serum die Herkunft der ELDH in den Zellen des Ergusses bzw. der Pleurawand liegen. Die Schwierigkeit bei der Beurteilung eines von mehreren Zellarten gebil-

deten Enzymmusters im Erguß trat besonders in diesen Fällen auf; die schon diskutierte Überlagerung eines ursprünglichen autochthonen Ergußmusters durch ein "Fremd"-muster war zu berücksichtigen.

Die beiden in Tab. 15 aufgeführten Ergüsse mit den höchsten ELDH/SLDH-Quotienten (Nr. 156 und 70) ergaben ein LDH-Verteilungsmuster, das dem eines Cytolysates reifer Granulocyten entsprach (9) und in Übereinstimmung mit dem purulenten Charakter dieser Ergüsse stand. Es war demnach die Herkunft der ELDH aus den im Erguß angereicherten Leukocyten anzunehmen. In den entsprechenden Seren lagen unauffällige LDH-Gesamtaktivitäten und Verteilungsmuster vor.

LDH-Ergußverteilungsmuster mit Betonung der Aktivität in den Fraktionen IV und V (Typ B_E und $(B)_E$) fanden sich in dieser Gruppe 11-mal (4-mal Ergüsse bei Tuberkulose, je 2-mal benigne eosinophile Ergüsse, Ergüsse bei Bronchiektasie und Pleuraempyem, 1-mal postpneumonischer Erguß). In den Ergüssen Nr. 5, 26 und 29 fanden sich bis zu 2400/mm^3 kernhaltige Zellen. Ob sie als LDH-Quelle des Typ B_E bzw. $(B)_E$ in Betracht kommen, müssen wir dahin gestellt sein lassen. Eher möchten wir für diese und die übrigen Ergüsse dieses Typs die Pleuradeckzellen verantwortlich machen, wie schon weiter oben erwähnt wurde. Dies würde auch am ehesten mit dem uns nicht unwesentlich erscheinenden Befund korrelieren, daß alle Ergüsse mit einem ELDH/SLDH-Quotienten größer als 2 und einem ELDH-Typ B_E oder $(B)_E$ benigner Ätiologie waren.

Auffallenderweise lag in keinem Fall dieser Gruppe ein Aktivitätsmaximum in den anodisch wandernden Fraktionen vor, die den Schluß auf eine erythrocytäre Herkunft zugelassen hätte, obwohl in einigen Ergüssen (Nr. 5,13,17,26, 29) hohe Erythrocytenzahlen gefunden wurden. Man muß daraus schließen, daß - wie schon im vorherigen Kapitel

Nr.	Diagnose	Quotient ELDH/SLDH	Erguß Beschaffenheit	kernhaltige Zellen/mm^3	Typ	Serum Typ
156	Pleuraempyem	80,6	purulent	+	$(B)_E$	D
70	Zust. n. Pleuraempyem	24,1	Leukocytensatz	7000	B_E	D
13	Pleuraendotheliom?	21,3	Ery 110.000	1500	O	A
46	Pleuraendotheliom?	17,2	Ery 25.000	1625	$(C)_E$	A
146	Bronchial-Ca.	15,0	Überstand braunrot	+	C_E	x
145	Chondroosteoid-sarkom	8,4	rot	+	O	(A)
62	postpneumon. Erguß	6,7	gelb	+	B_E	(C)
5	benigner eosinophiler Erguß	5,8	Ery 65.000	2400	B_E	D+(B)
126	Peritonealmesotheliom, Pleurametastasen	5,1	bernsteinfarben	+	D_E	D
49	Tuberkulose	4,4	gelb, klar	625	B_E	D
150	Melanosarkom	4,3	rötlich-gelb	+	C_E	ø
148	Bronchial-Ca.	3,7	orange	+	C_E	(C)
17	postoperativer Erguß	3,3	Ery 30.000	775	O	D
47	Tuberkulose	3,3	trübgelb	675	B_E	D
158	Tuberkulose	3,2	gelb	2850	$(B)_E$	A
29	Bronchiektasie	3,1	Ery 150.000	1450	B_E	D
142	Tuberkulose	2,8	gelb	+	$(C)_E$	D
110	Bronchial-Ca.	2,5	gelb-rötlich	750	D_E	(C)

96	Tuberkulose	2,3	mittelgelb	+	B_E	A
26	Bronchiektasie	2,2	Ery 80.000	1025	B_E	D
28	benigner eosinophiler Erguß	2,1	Ery 18.000	450	$(B)_E$	D
31	Bronchial-Ca.	2,1	gelb	75	0	A

Tab. 15 Pleuraergüsse benigner und maligner Ätiologie mit einem ELDH/SLDH-Quotienten zwischen 2,0 - 80,6. Vergleich der Isoenzymmuster.

x = uncharakteristische Enzymzusammensetzung
+ = kernhaltige Zellen/mm^3 nicht bestimmt

erwähnt - allein das Auftreten von Erythrocyten im Erguß ohne gleichzeitige Hämolyse das LDH-Isoenzymmuster nicht veränderte.

Im übrigen stimmten die Isoenzymmuster in Serum und Erguß nur in 2 Fällen (Nr. 126 und 128) miteinander überein. Es kann daher angenommen werden, daß die vom Pleuraraum langsam in das Gefäßsystem diffundierende LDH wegen der dort stattfindenden Verdünnung (55) und des unterschiedlich schnellen Abbaus der einzelnen Fraktionen im Serum (3,15,39) nicht zur Bildung von dem Ergußisoenzymmuster entsprechenden Verteilungstypen führte.

cc. Die Verteilung der ELDH/SLDH-Quotienten in Pleuraergüssen maligner Genese und den entsprechenden Seren; Analyse der Fälle mit histologisch gesichertem Tumorzellgehalt im Erguß.

In dieser Gruppe war ein Kontakt der serösen Flüssigkeit mit dem Tumor gesichert. Da sowohl WROBLEWSKI (92) für den über 1 erhöhten ELDH/SLDH-

Quotienten als auch RICHTERICH et al. (55) für die Erfüllung ihrer Malignitätskriterien eine möglichst gute Kommunikation des Ergusses mit den Tumorzellen forderten, war die Untersuchung dieser Gruppe von großem theoretischem Interesse.

In 10 Ergüssen konnten Tumorzellen histologisch gesichert werden (siehe Tab. 16). Die Quotienten ELDH/SLDH streuten in einem Bereich von 0,4 - 1,6 und zeigten damit keine Differenz zu den auch bei Ergüssen benigner Ätiologie erhaltenen Werten. Es verteilten sich dabei die Quotienten kleiner und größer als 1 zu gleichen Teilen auf behandelte und unbehandelte Fälle. Nur in 2 der aufgeführten Fälle (Nr. 80 und 101) war die LDH-Aktivität wesentlich über die Norm der Serumaktivität erhöht.

In 5 Fällen wurde im Pleuraerguß ein Verteilungsmuster vom Typ C_E gefunden. Bis auf Erguß Nr. 80 war die LDH-Gesamtaktivität in diesen Pleuraeffusionen nicht gegenüber der in den entsprechenden Seren erhöht. Man wird daraus folgern müssen, daß die Enzymaktivität der LDH auch in Ergüssen, die sicher Tumorzell-haltig sind und in denen die LDH mit großer Wahrscheinlichkeit den Tumorzellen entstammt, unter der LDH-Aktivität im Serum liegen kann. Es wurde sogar angenommen, daß die Enzymaktivität im Erguß so lange relativ niedrig bleibt, wie die Tumorzellen erhalten sind. Hier gelingt dann der Tumorzellnachweis auch leicht. Kommt es aber infolge Überwiegens regressiver Vorgänge zur weitgehenden Lyse der Tumorzellen, dann können Enzyme in großer Menge austreten und sich im Erguß anreichern. Die Enzymaktivität steigt an, der Tumorzellnachweis wird schwerer oder gar unmöglich (60).

Die Annahme, daß die ELDH mit großer Wahrscheinlichkeit aus den Tumorzellen stamme, wird durch die in den 5 genannten Fällen wesentlich deutlichere Betonung der mittel-

Nr.	Diagnose	Therapie	Quotient ELDH/SLDH	Erguß			Serum	
				Beschaffenheit	ELDH	Typ	SLDH	Typ
18	Bronchial-Ca.	Ø	0,7	rötlich	181	O	265	D
51	Mamma-Ca.	Ø	1,1	hämorrhagisch	144	$(B)_E$	128	(B)
87	Mamma-Ca.	Ø	1,0	gelb	224	B_E	230	B
12	Bronchial-Ca.	R	0,6	gelb, klar	216	C_E	371	(C)
23	Mamma-Ca.	R	0,4	hellgelb	216	C_E	510	(C)
24	Sarkom der Lunge	R	0,9	hellgelb	122	C_E	140	D
68	Mamma-Ca.	C+R	0,9	trüb, gelb	122	C_E	140	(D)
80	malignes Synovialom	R	1,6	rötlich-gelb	312	C_E	200	C
101	Retikulosarkom	C	0,7	-	433	$(C)_E$	645	C
117	Mamma-Ca.	C	1,4	gelb, klar	181	O	128	D

Tab. 16 Pleuraergüsse maligner Ätiologie mit gesichertem Tumorzellgehalt. Vergleich der ELDH und SLDH, Vergleich der Isoenzymmuster.

R = Bestrahlung C = Cytostatica

schnell wandernden Fraktionen LDH II - LDH IV im Erguß als im Serum noch unterstützt. In 2 dieser Fälle (Nr. 24 und 68) fand sich darüber hinaus im Serum lediglich eine normale LDH-Zusammensetzung.

Die entsprechenden Seren der restlichen Ergüsse vom Typ C_E bzw. $(C)_E$ entsprachen diesen in ihrer Isoenzymkonstellation weitgehend: in den Seren der Patienten Nr. 12, 23 und 101 (siehe Tab. 8 und 16) fand sich ein Aktivitätsmaximum in den Fraktionen LDH II - LDH IV, das auf einen tumorösen Prozeß

als Ursache bezogen werden mußte. Auch die LDH-Gesamtaktivität im Serum war erheblich erhöht, ohne daß ein Hinweis auf einen sonstigen Prozeß bestand, der als Erklärung hätte dienen können. In Anbetracht des nachgewiesenen Tumorzellgehaltes im Erguß und des in der Mehrzahl unter 1 erniedrigten ELDH/SLDH-Quotienten war hier die gleichzeitige Abgabe von LDH-Aktivität aus dem Tumor an Erguß und Serum wahrscheinlich.

Insgesamt läßt sich sagen, daß die LDH-Abgabe aus Tumorzellen an die Ergußflüssigkeit in vielen Fällen offenbar zu gering war, um quantitativ ins Gewicht zu fallen. Kam es in diesen Ergüssen noch zur Ansammlung LDH-reicher Zellen (Leukocyten, Pleuradeckzellen, Erythrocyten u.a.), dann war der häufige Nachweis von Enzymmustern, die nicht sicher auf einen Tumor zu beziehen waren, in Pleuraergüssen maligner Ätiologie nicht erstaunlich.

e. Klinisch-diagnostische Folgerungen der vergleichenden Untersuchungen der Lactatdehydrogenase-Isoenzyme in Pleuraergüssen und Seren.

aa. Typische, regelmäßig auftretende Isoenzymmuster waren weder für maligne noch für benigne Ergüsse nachzuweisen (siehe Abb. 10 und 11).

bb. In tumorbedingten Ergüssen lag im Mittel die LDH-Aktivität im Bereich der LDH II - LDH IV signifikant höher als in den Ergüssen benigner Ätiologie. In benigne bedingten Ergüssen lag dafür die LDH-Aktivität der LDH IV + LDH V im Mittel signifikant höher als in den Ergüssen der ersten Gruppe (siehe Tab. 12).

cc. Wegen der fließenden Übergänge zwischen diesen beiden großen Gruppen waren jedoch lediglich Ergüsse, die die stärkste Ausprägung dieser Gruppenmerkmale zeigten (siehe Abb. 8 und 9), mit einiger Wahrscheinlichkeit der einen oder anderen Genese zuzuordnen. Dies war in 49 von 110

Pleuraergüssen (≈45 %) möglich.

dd. Beim Vorliegen des Typ B_E mit Betonung der LDH-Fraktionen IV und V (Σ LDH IV + LDH V ≥ 40 % und LDH IV ≤ LDH V) waren vor einer Bewertung dieses Musters im Sinne einer entzündlichen Ergußätiologie 2 Fehlerquellen zu berücksichtigen:

Es konnte offenbar durch eine erhebliche Leukocyteneinwanderung (Empyem) ein "autochthones" Enzymmuster anderer Zusammensetzung überdeckt werden.

Im Serum des Patienten mußte das Vorliegen eines LDH-Isoenzymmusters mit Aktivitätsmaximum im Bereich der LDH IV + LDH V ausgeschlossen werden, da ein solches Serummuster offenbar eine entsprechende LDH-Isoenzymkonstellation im Erguß mitbedingen konnte.

ee. Nach Ausschluß dieser Fehlerquellen und bei Berücksichtigung nur von Ergüssen mit den oben erwähnten Charakteristica traf die Diagnose "Pleuraerguß benigner Genese" in allen von uns untersuchten Fällen (n = 20) zu (siehe Abb.8).

ff. Die diagnostische Treffsicherheit bei den Ergüssen mit einem Aktivitätsanteil der LDH II - LDH IV ≥ 70 % an der ELDH war geringer. Zu dieser Gruppe gehörten 26 Ergüsse, auf die die Diagnose "Pleuraerguß maligner Ätiologie" 24-mal zutraf (siehe Abb. 9). Eine Erklärung für das Auftreten dieses Enzymtyps in den beiden Fällen sicher benigner Ätiologie war nicht möglich. Besonderheiten im Krankheitsbild der beiden in Frage kommenden Patienten (Pleuritis exsudativa tuberculosa bzw. parapneumonisches Exsudat) lagen nicht vor. Die Nachbeobachtungszeit betrug bei Abschluß der Arbeit 1 bzw. 1 1/2 Jahre.

gg. Eine Unterteilung der maligne und benigne bedingten Pleuraergüsse in Transsudate und Exsudate sowie tumorspezifisch behandelte und unbehandelte Ergüsse erbrachte keine gruppentypischen Charakteristica im LDH-Isoenzymmuster (siehe Abb. 10 und 11, Tab. 13).

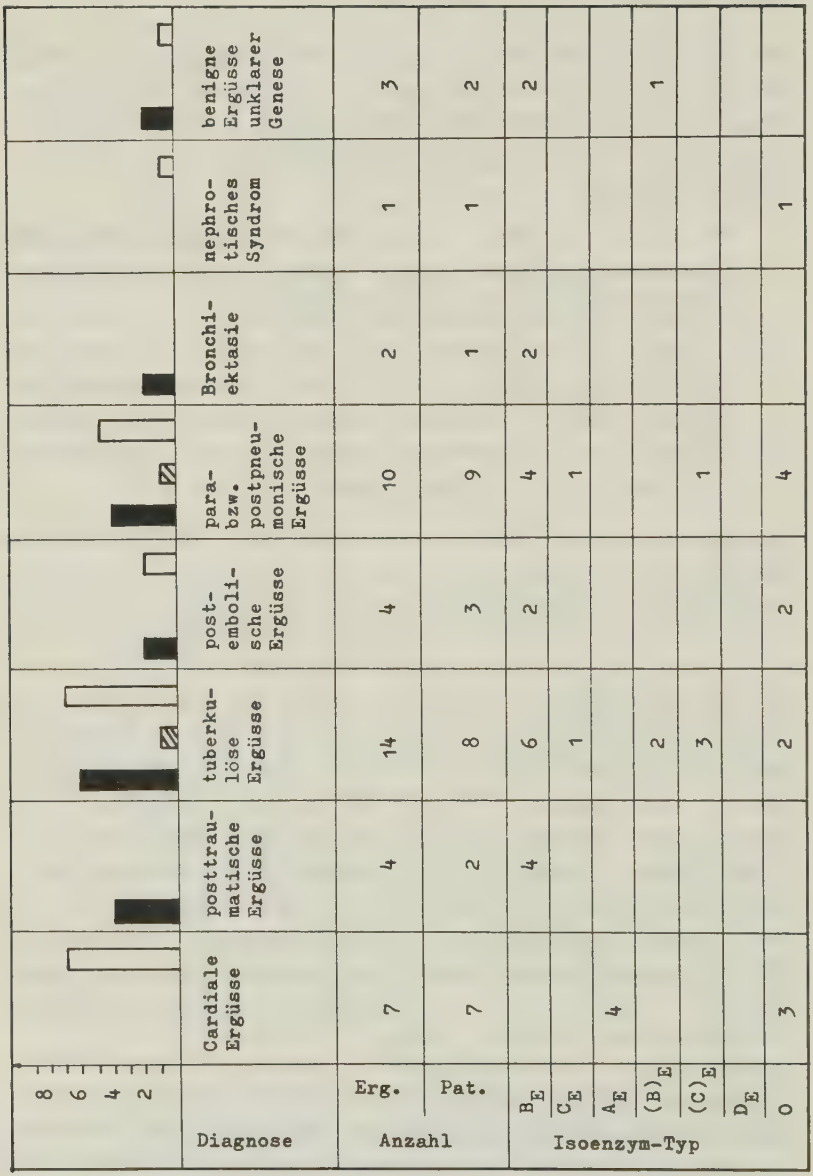


Abb. 10 Verteilung der LDH-Isoenzymtypen in 45 Ergüssen benigner Genese

■ Typ B_E ▨ Typ C_E □ sonstige Typen

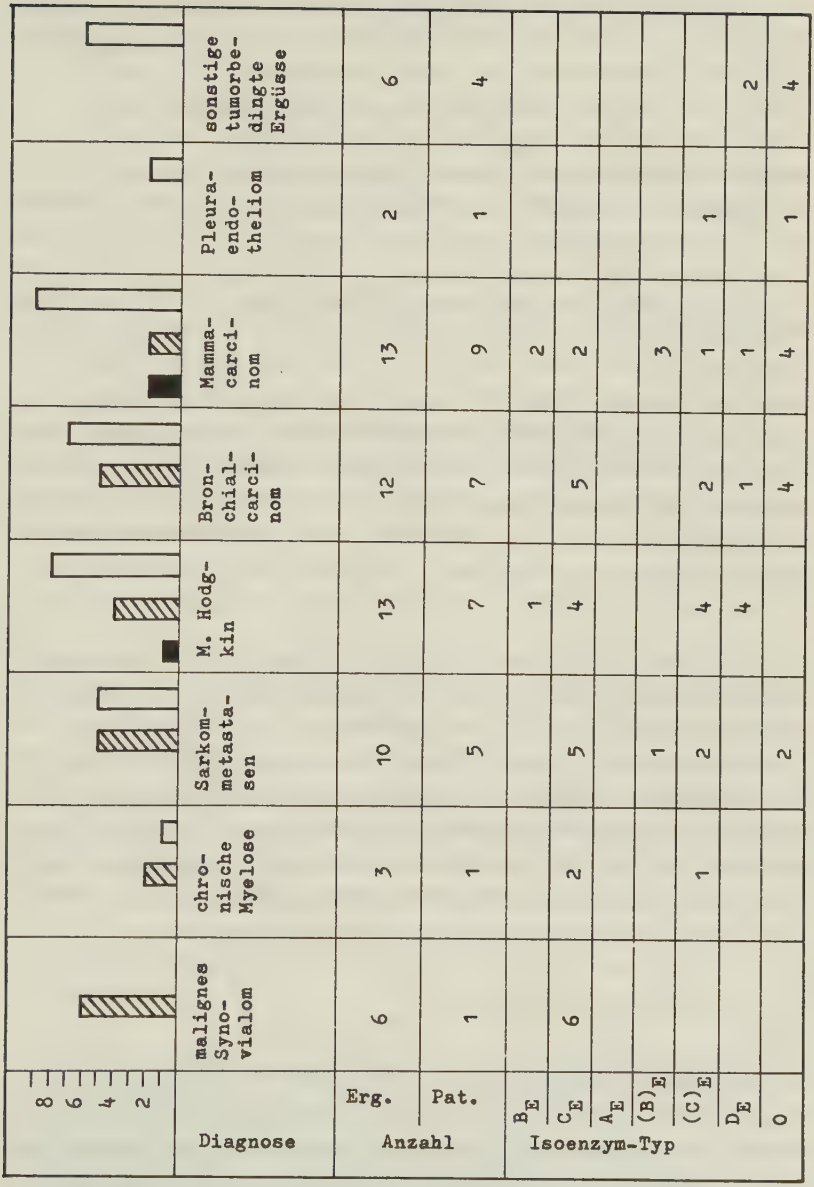


Abb. 11 Verteilung der LDH-Isoenzymtypen in 65 Ergüssen maligner Genese

■ Typ B_E ▨ Typ C_E □ sonstige Typen

hh. Erwähnenswert ist, daß bei Ergüssen benigner Ätiologie mit einem Quotienten ELDH/SLDH größer als 2, d. h. einem LDH-Aktivitätsgefälle vom Erguß zum Serum in 11 von 13 Fällen ein Aktivitätsmaximum im Bereich der LDH IV + LDH V (Typ B_E und $(B)_E$) vorlag, ein Befund, der u. E. wegen der meist nur mäßigen Leukocytenanreicherung für die Herkunft der ELDH aus Pleuradeckzellen sprach (siehe Tab. 15).

ii. Da bei Ergüssen maligner Ätiologie und einem Quotienten ELDH/SLDH über 2, bei denen also die LDH sicher im Pleuraraum gebildet wurde, nur in 5 von 9 Fällen eine Betonung der LDH II - LDH IV (Typ C_E und $(C)_E$) vorlag und auch bei nachgewiesenem Kontakt der Ergußflüssigkeit mit dem Tumor nur 6 von 10 Pleuraergüssen diesen LDH-Verteilungstyp aufwiesen, wurde angenommen, daß die LDH-Abgabe aus Tumorzellen an das umgebende Flüssigkeitsmedium in vielen Fällen zu gering war, um quantitativ ins Gewicht zu fallen (siehe Tab. 15 und 16).

kk. Wandten wir die von RICHTERICH et al. (55) vorgeschlagenen Malignitätskriterien auf unsere Ergüsse an, dann waren diese in 26 % aller Ergüsse maligner Ätiologie, jedoch auch in 49 % aller benigne bedingten Ergüsse positiv. Da wir jedoch eine andere Auftrenntechnik benutzten, ist ein Vergleich der Resultate nicht unbedingt möglich, zumal wir die von RICHTERICH als "gamma-LDH" seinerzeit in 1 Fraktion gemessene LDH-Aktivität in 2 Fraktionen (LDH IV und LDH V) auftrennten und gesondert bewerteten.

3. Verlaufsbeobachtungen

Bei 27 Patienten wurde insgesamt 70-mal (davon 43 Wiederholungspunktionen) ein Pleuraerguß punktiert. Die Gesamtaktivität der LDH und ihre Isoenzyme in den betreffenden Ergüssen wurden auf Veränderungen, die sich unter einer Behandlung oder bei längerem Bestand der Krankheit

ergaben, untersucht. Die Ergebnisse wurden in Tab. 17 aufgeführt.

a. Transsudate benigner Ätiologie

Bei Fall 1 fand sich anläßlich einer Zweitpunktion ein Exsudat, bei Fall 2 lag erst bei dem Drittpunktat ein Transsudat vor, die vorher gewonnenen Ergüsse waren Exsudate. Bei den in Tab. 17 unter dieser Rubrik geführten unterstrichenen Ergußnummern handelt es sich um die Transsudate.

In Fall 1 war eine mäßige Zunahme der ELDH zu verzeichnen, das Isoenzymmuster blieb annähernd konstant. In Fall 2 fiel die ELDH während 37 Tagen mäßig ab, das Isoenzymmuster verschob sich zu Gunsten der mittelschnell wandernden Fraktionen.

b. Exsudate benigner Ätiologie

Es wurde der Pleuraerguß von 8 Patienten insgesamt 18-mal punktiert. Das Verhalten der ELDH zeigte z. T. eine Aktivitätszunahme (Fall 5, 7 und 9), z. T. eine Abnahme der Aktivität (Fall 3, 4, 6 und 10) oder einen zwischenzeitlichen Anstieg (Fall 8). Die LDH-Isoenzymmuster zeigten in Fall 5 eine Verschiebung in Richtung der mittelschnell wandernden Fraktionen. In allen anderen Fällen war keine Veränderung der LDH-Isoenzymverteilung festzustellen.

c. Ergüsse maligner Ätiologie, nicht tumorspezifisch behandelt

3 Patienten wurden insgesamt 6-mal punktiert und ein Pleuraerguß gewonnen. Auch hier war das Verhalten der ELDH unterschiedlich; es fand sich eine Abnahme (Fall 13), ein Gleichbleiben (Fall 12) und eine Zunahme (Fall 11) der ELDH-Aktivität im beobachteten Zeitraum, während das Isoenzymverteilungsmuster in allen Fällen gleich blieb.

Fall	Diagnose	Zeitraum (Tage)	Erguß Nr.	ELDH (IE)	Isoenzymtyp	Therapie	
1	chron. Pneumonie	27	74-77	107-169	C_E-$(C)_E$	Co i.p. T i.p.	Transsudate benigner Genese
2	Tuberkulose	37	99-102-111	286-276-209	B_E-B_E-O	T i.p.	
3	eosinophiler Erguß	49	5-28	810-330	B_E-$(B)_E$	A i.p.+i.v.	Exsudate benigner Genese
4	Bronchiektasie	9	26-29	286-228	B_E-B_E	Co i.p. A i.p.	
5	Tuberkulose	4	47-49	356-418	B_E-O	Co i.p.	
6	Tuberkulose	27	69-71-73	249-150-162	$(C)_E$-C_E-$(C)_E$	Co i.p.	
7	postembol. Erguß	2	78-79	195-200	B_E-B_E	Ø	
8	posttraumat. Erguß	59	91-106-108	117-195-112	B_E-B_E-B_E	Co i.p. A i.p.	
9	Tuberkulose	7	96-158	350-484	B_E-$(B)_E$	Co i.p.	
10	Tuberkulose	8	135-137	230-162	O-O	A p.o.	
11	unbek. Prim.-Tumor + Metastasen	14	54-63	308-485	O-O	Ø	Ergüsse maligner Genese, unbehandelt
12	Osteosarkom + Metastasen	6	58-61	249-242	C_E-C_E	Ø	
13	Lymphangiosis carcinomatosa	3	119-121	216-156	O-O	Ø	
14	M. Hodgkin	15	8-11-20	69-97-102	D_E-$(C)_E$-D_E	Co i.p.	Ergüsse maligner Genese, Steroide i.p.
15	Pleuraendotheliom?	45	13-46	5650-4930	O-$(C)_E$	Co i.p.	

16	M. Hodgkin	168	7-19-82	88-69-156	$(C)_E$-C_E-$(C)_E$	Co i.v.+i.p. R	Ergüsse maligner Genese mit Ein- bzw. Absetzen tumorspezifischer Therapie
17	Bronchial-Ca.	29	12-18-21	216-181-338	C_E-O-C_E	C i.v. Co i.p. R	
18	Mamma-Ca.	17	51-65	144-112	B_E-$(B)_E$	C i.p.	
19	Mamma-Ca.	5	115-118	224-188	$(B)_E$-B_E	C i.v.	
20	Mamma-Ca.	42	130-140-144	150-94-97	O-O-O	C i.v.	
21	M. Hodgkin	59	10-45	72-150	C_E-C_E	Co i.p. C i.p.	Ergüsse maligner Genese, tumorspezifische Therapie
22	Sarkom	28	24-32-44	122-93-107	C_E-$(C)_E$-C_E	C i.v.+i.p.	
23	Bronchial-Ca.	28	22-31-37-43	300-297-249-224	$(C)_E$-O-$(C)_E$-C_E	Co i.p. C i.p.	
24	chron. Myelose	13	40-50-56	780-516-1220	$(C)_E$-C_E-C_E	C i.v.	
25	M. Hodgkin	89	59-86	102-150	$(C)_E$-C_E	C i.v. R	
26	malignes Synovialom	37	80-81-85- 88-89-90	312-242-224- 242-249-242	C_E-C_E-C_E- C_E-C_E-C_E	C i.v. Co i.p. R	
27	Chondroosteoid-sarkom	20	136-139-145	242-242-941	$(B)_E$-O-O	C i.v.+i.p.	

Tab. 17 Verlaufsbeobachtungen bei Mehrfachpunktionen von Ergüssen benigner und maligner Genese in Abhängigkeit von Krankheitsdauer und therapeutischen Maßnahmen.

Co = Corticoide C = Cytostatica A = Antibiotica R = Bestrahlung
i.p. = intrapleural i.v. = intravenös p.o. = peroral

Bei den einfach unterstrichenen Zahlen handelt es sich um Transsudate,
bei den doppelt unterstrichenen Zahlen um nicht behandelte tumoröse Ergüsse.

d. Ergüsse maligner Ätiologie, mit Corticoiden intrapleural behandelt

Bei 2 Patienten wurde insgesamt 5-mal ein Pleuraerguß punktiert; in Fall 14 wurden anläßlich der beiden ersten Punktionen, in Fall 15 33 Tage vor der Zweituntersuchung Corticoide intrapleural instilliert.

Wiederum war sowohl ein Abfall (Fall 15) wie auch eine Zunahme (Fall 14) der ELDH-Aktivität zu verzeichnen mit z.T. allerdings nur vorübergehender Aktivitätszunahme im Bereich der LDH II - LDH IV.

e. Ergüsse maligner Ätiologie mit Einsetzen bzw. Absetzen einer tumorspezifischen Therapie im Beobachtungszeitraum

Bei 5 Patienten wurde insgesamt 13-mal ein Pleuraerguß gewonnen. Bei den in Tab. 17 doppelt unterstrichenen Ergüssen Nr. 51 und 130 hatte vor der Punktion eine tumorspezifische Behandlung mit Cytostatica oder Bestrahlung noch nicht stattgefunden und war bei den ebenfalls doppelt unterstrichenen Ergüssen Nr. 18, 82 und 118 mindestens 4 Wochen vor der Punktion abgesetzt.

Es fand sich entweder ein Abfall (Fall 17 und 19) oder ein Anstieg (Fall 16) der ELDH nach Absetzen der tumorspezifischen Therapie. Bei Fall 18 und 20 war eine Aktivitätsabnahme nach Einsetzen einer tumorspezifischen Behandlung zu verzeichnen. Die LDH-Isoenzymverteilungsmuster blieben abgesehen von vorübergehenden uncharakteristischen Veränderungen konstant.

f. Ergüsse maligner Ätiologie, tumorspezifisch behandelt

Hier wurden 7 Patienten wiederholt punktiert und insgesamt 23 Pleuraergüsse erhalten. Eine tumorspezifische Therapie

mit Cytostatica oder Bestrahlung hatte innerhalb eines Zeitraumes von 4 Wochen vor den Punktionen stattgefunden.

Auch hier fanden sich Zunahmen z. T. erheblichen Ausmaßes und meist geringere Abnahmen der LDH-Aktivität im Erguß unter der Beobachtung. In Fall 23 kam es vorübergehend, in Fall 27 bleibend zu einer annähernd gleichmäßigen Isoenzymverteilung, im übrigen blieben die Muster konstant.

In Abb. 12 wurde an Hand des Falls 26 die Konstanz der LDH-Isoenzyme über einen längeren Zeitraum demonstriert.

g. Zusammenfassung der Verlaufsbeobachtungen

Die Verlaufsbeobachtungen bei Ergüssen benigner Genese ergaben bezüglich der ELDH-Gesamtaktivität ein recht uneinheitliches Bild. In der Hälfte der Fälle war ein Abfall der ELDH nach Gabe von Corticoiden intrapleural und längerer antibiotischer bzw. tuberkulostatischer Behandlung zu beobachten. Die ELDH blieb in den restlichen Fällen im Beobachtungszeitraum annähernd konstant oder stieg an. Keinen Einfluß zeigte die Behandlung auf die Isoenzymmuster, die während der Beobachtung annähernd konstant blieben und nur geringe Verschiebungen der einzelnen Fraktionen zeigten.

Bei 17 Malignomträgern fand sich ein Anstieg der ELDH im Rahmen von Kontrolluntersuchungen vor allem frühzeitig nach dem Beginn einer tumorspezifischen Therapie, jedoch auch einige Zeit nach dem Absetzen bzw. Fehlen einer solchen. In anderen Fällen blieb die ELDH fast unverändert; nur z. T. dauerte hier eine Bestrahlung oder cytostatische Behandlung schon längere Zeit an. In wieder anderen Fällen kam es nach längerem Verlauf unter gleichbleibender Behandlung kurz nach Behandlungsbeginn oder bei Fehlen von antitumorösen Maßnahmen zu einer Abnahme der LDH im Erguß.

Auch hier hatte eine Behandlung oder ein längeres Bestehen der Grundkrankheit keinen Einfluß auf die LDH-Isoenzymverteilung im Erguß. Gewisse Verschiebungen im Bereich vor allem der mittelschnell wandernden Fraktionen wurden zwar beobachtet, doch konnte eine Aktivitätsab-

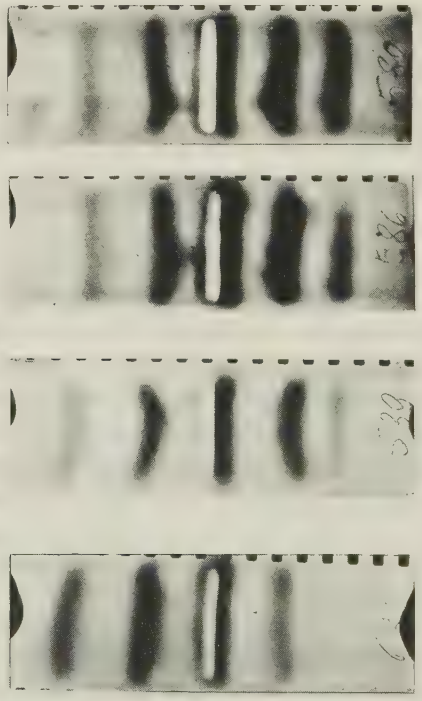


Abb. 12 Verlaufsbeobachtung bei einem Fall eines malignen Synovialom über 37 Tage unter tumorspezifischer Therapie.
Obduktion: ausgedehnte Lymphangiosis sarcomatosa der pleura parietalis.

nahme der LDH IV und LDH V unter der Tumorbehandlung (55) nicht bestätigt werden.

Insgesamt ließ sich sagen:

aa. Die ELDH-Isoenzyme zeigten eine erstaunliche Konstanz im Verlaufe von bis zu 6 Kontrolluntersuchungen auch bei Beobachtung über längere Zeit, unabhängig von Enzymmuster, Ätiologie oder spezifischem Gewicht des Ergusses.

bb. Ein konstant bleibendes Enzymmuster fand sich in malignen Ergüssen und dort vor allem in den nicht behandelten Fällen Nr. 11, 12 und 13, jedoch auch unter antitumoröser Therapie (Fall 21 - 27, vor allem Fall 26).

cc. Ein Wechsel in der Enzymzusammensetzung - wenn auch meist nur geringen Grades - fand sich häufiger nach Einsetzen oder Absetzen einer tumorspezifischen Behandlung, ohne daß gerichtete oder regelmäßige Änderungen zu beobachten gewesen wären (siehe Fall 14 - 17).

VII ZUSAMMENFASSUNG

1. In 112 Pleuraergüssen und den entsprechenden Seren wurde die Aktivität der Lactatdehydrogenase (LDH) bestimmt. 49 Ergüsse waren benigner, 63 maligner Genese.

Als einzige Regelmäßigkeit fand sich bei Ergüssen benigner nicht entzündlicher Genese ein Quotient ELDH/SLDH kleiner als 1. Entzündlich bedingte Ergüsse und solche neoplastischer Genese hatten ELDH/SLDH-Quotienten über und unter 1. Für die Differentialdiagnose zwischen benigner und maligner Genese schien die vergleichende Untersuchung der LDH-Gesamtaktivität in Pleuraerguß und entsprechendem Blutserum somit nicht geeignet.

2. In 110 Pleuraergüssen maligner (65) und benigner (45) Genese und den entsprechenden Seren wurden mit der Agargelelektrophorese die LDH-Isoenzyme bestimmt.

Das Maximum der Enzymaktivität lag im Mittel bei den Ergüssen benigner Ätiologie in den Fraktionen LDH IV + LDH V, bei denen maligner Ätiologie in den Fraktionen LDH II - LDH IV. Die unterschiedliche Aktivitätsverteilung war statistisch signifikant. Jedoch wiesen nur 49 der 110 Ergüsse diese Verteilungsmuster in genügender Ausprägung auf, um eine Zuordnung zu einer der beiden Gruppen zu ermöglichen. In den übrigen 61 Ergüssen lagen z. T. ähnliche, z. T. Enzymmuster nicht interpretierbarer Zusammensetzung vor.

Hohe Aktivitäten in den Fraktionen LDH II - LDH IV bzw. LDH IV + LDH V konnten in Einzelfällen unabhängig von der Primärerkrankung offenbar auch durch Begleitveränderungen im Erguß (z. B. Leukocytenanreicherung) hervorgerufen werden. Außerdem war die im Erguß gefundene LDH offenbar häufig auf den Enzymverlust noch nicht

näher identifizierter Zellen (Pleuradeckzellen?) zurückzuführen, deren Isoenzymmuster überwiegend in entzündlich bedingten Ergüssen nachzuweisen war. Somit war der Befund eines Isoenzymmusters mit hoher Aktivität im Bereich der LDH II - LDH IV bzw. LDH IV + LDH V von hinweisendem, aber nicht von beweisendem Wert.

3. Bei Verlaufsbeobachtungen unter entzündungshemmender bzw. tuberkulostatischer Therapie oder antitumorösen Maßnahmen wie Gaben von Cytostatica und Bestrahlung fand sich eine erstaunliche Konstanz der LDH-Isoenzymmuster unabhängig von dem Verteilungstyp der LDH, der Genese und dem spezifischen Gewicht des Ergusses. Inkonstante Veränderungen meist nur mäßigen Grades traten vor allem nach Ein- oder Absetzen einer antitumorösen Therapie auf.

   Die LDH-Gesamtaktivität in Pleuraergüssen zeigte Anstieg, Abfall und Gleichbleiben im Beobachtungszeitraum ohne eine Gesetzmäßigkeit.

VIII LITERATURVERZEICHNIS

1. BEAUTYMAN, W.: Dehydrogenase isoenzymes. Lancet 1962 II, 305

2. BIERMAN, H.R., B.HILL, E. EMORY, L. REINHARDT and A. SAMUELS: Correlation of serum lactic dehydrogenase acticity with the clinical status of patients with neoplastic disease. Proc. Am. Ass. Cancer Res. 2, 24 (1955)

3. BOYD, J. W.: The rates of disappearance of L-lactate dehydrogenase isoenzymes from plasma. Biochem. Biophys. Acta 132, 221 (1967)

4. BRINDLEY, C. C. and F. L. FRANCIS: Serum lactic dehydrogenase and glutaminic-oxaloacetic transaminase correlations with measurements of tumor masses during therapy. Cancer Res. 23, 112 (1963)

5. BUSSE, K. und H. J. EINERT: Differentialdiagnostische Bedeutung der Lactatdehydrogenase in Ergußflüssigkeiten. Med. Klin. 61, 1535 (1966)

6. CAHN, R.D., N.O. KAPLAN, L. LEVINE and E. ZWILLING: Nature and development of lactic dehydrogenases. Science 136, 962 (1962)

7. DENIS, J. L., G. R. PROUT and M. VAN SANDE: Serum isoenzymes of lactic dehydrogenase in cancer. Symp. Multiple molekular forms of enzymes and their use in clinical diagnosis, Ghent (1963) Summary in: Nature 199, 437 (1963)

8. DE TORREGROSA, M.: Results of lactic dehydrogenase determinations in benign and malignant effusions. Amer. J. med. Sci. 238, 552 (1959)

9. DIOGUARDI, N., A. AGOSTNI and G. FIORELLI: Characterization of lactic dehydrogenase in cells of myeloid leukemia. Enzymol. biol. Clin. 2, 116 (1962/63)

10. DOCUMENTA GEIGY: Wissenschaftliche Tabellen, 6. Aufl., 277 (1960)

11. DUBACH, U. C.: Organspezifische Diagnose mit Hilfe von Isoenzymen der Serum-Lactatdehydrogenase. Schweiz. med. Wschr. 92, 1436 (1962)

12. DUBACH, U. C. und D. VARIAKOJIS: Diagnostische Bedeutung der Lactatdehydrogenase-Isoenzyme (mit der Hitzeinaktivierungsmethode). Schweiz. med. Wschr. 93, 1196 und 1224 (1963)

13. FRÖHLICH, CH: Elektrophoretische Isoenzym-Auftrennungen der Lactatdehydrogenase im Agargel. Z. klin. Chem. 3, 137 (1965)

14. FRÖHLICH, CH. und A. KELLER: LDH-Isoenzymmuster in Pleuraergüssen benigner und maligner Ätiologie und ihre diagnostische Bedeutung. Klin. Wschr. 45, 457 (1967)

15. FRÖHLICH, CH. und E. KURRLE: Zur Bedeutung unterschiedlicher Eliminationskonstanten von LDH-Isoenzymfraktionen für die Zusammensetzung der SLDH-Verteilungsmuster beim Menschen. Klin. Wschr. 47, 903 (1969)

16. FRÖHLICH, CH., A. KELLER und M. EGGSTEIN: Zum differentialdiagnostischen Wert von vergleichenden LDH-Aktivitätsbestimmungen im Pleuraerguß und Blutserum. Untersuchungen mit Hilfe von LDH-Isoenzymen. Klin. Wschr. 45, 832 (1967)

17. GERHARDT, W., J. CLAUSEN, E.CHRISTIANSEN and J. RIISHEDE: Changes of LDH-isoenzymes, esterases, acid phosphatases and proteins in malignant and benign human brain tumors. Acta Neurol. Scand. 39, 85 (1963)

18. GERLACH, U. und H. KRONSBEIN: Vergleich der Enzymaktivitäten von Blutserum und Erguß. Klin. Wschr. 37, 595 (1959)

19. GOLDMAN, R. D., N. O. KAPLAN and TH. C. HALL: Lactic dehydrogenase in human neoplastic tissues. Cancer Res. 24, 389 (1964)

20. HAIN, E., K. HOFFMANN, H. HÜSSELMANN, J. ENGEL, H. FICK und M. L. AMAL: Die Erkrankungen der Pleura. Internist 10, 369 (1964)

21. HANKIEWICZ, J.: Diagnostischer Wert der Vergleichsbestimmung von Eiweiß und der Aktivität einiger Enzyme in Ergußflüssigkeiten. Wien. Z. inn. Med. 4, 198 (1965)

22. HESS, B.: Enzyme im Blutplasma. Stuttgart: Thieme (1966)

23. HESS, B. und E. GEHM: Über die Milchsäuredehydrogenase im menschlichen Serum. Klin. Wschr. 33, 91 (1955)

24. HESS, B. und S.-I. WALTER: Über das Protein der Lactatdehydrogenase im menschlichen Serum und Geweben. Klin. Wschr. 38, 1080 (1960)

25. HILL, B. R.: Electrophoretic fractionation of serum lactic dehydrogenase. Cancer Res. 21, 271 (1961)

26. HILL, B. R. and C. LEVI: Elevation of a serum component in neoplastic disease. Cancer Res. 14, 513 (1954)

27. HILL, J. H.: Serum lactic dehydrogenase in cancer patients. J. Nat. Cancer Inst. 18, 307 (1957)

28. HOCH-LIGETI, C.: Effect of irradiation and operation on serum lactic dehydrogenase and glutaminic oxalacetic transaminase in patients with malignant tumors. Cancer 15, 818 (1962)

29. HOCH-LIGETI, C., R. J. BROWN and J. M. ARVIN: Effect of malignant growth on the organ lactic dehydrogenase in the human. Cancer 18, 1089 (1965)

30. HOLMBERG, B.: On the in vitro release of cytoplasmic enzymes from ascites tumor cells as compared with strain L cells. Cancer Res. 21, 1386 (1961)

31. HORNUNG, G., F.-G. LEHMANN und Der Einfluß der Röntgen-Ganzkörperbestrahlung auf die En-

H. BRAUN: zymaktivitäten der Laktat-Dehydrogenase-Isoenzyme in verschiedenen Organen und im Blutserum bei Ratten. Strahlentherap. 128, 595 (1965)

32. HSIEH, K. M., V. SUNTZEFF and E. V. COWDRY: Serum lactic dehydrogenase activity as indication of neoplastic growth and regression. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 89, 627 (1955)

33. JACCARD, G.: Erkrankungen der Pleura. in Handbuch der Inneren Medizin IV/4, 4. Aufl. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer (1956)

34. KÄRCHER, K. H. und H. T. KATO: Die Veränderungen der Isoenzyme der Laktat-Dehydrogenase nach Einwirkung ionisierender Strahlen. I Mitteilung: Das Verhalten der Isoenzyme der LDH im Serum und Gewebshomogenaten ganzkörperbestrahlter Ratten. Strahlentherap. 125, 548 (1964)

35. KÄRCHER, K. H. und H. T. KATO: Die Veränderungen der Isoenzyme der Laktat-Dehydrogenase nach Einwirkung ionisierender Strahlen. III Mitteilung: Ergebnisse der Untersuchung der LDH-Isoenzyme während der Strahlentherapie. Strahlentherap. 127, 439 (1965)

36. KÄRCHER, K. H., H. T. KATO und A. SCHLEICH: Die Veränderungen der Isoenzyme der Laktat-Dehydrogenase nach Einwirkung ionisierender Strahlen. II Mitteilung: Enzymatische

und morphologische Untersuchungen an Tumorzellkulturen. Strahlentherap. 127, 229 (1965)

37. KUBOWITZ, F. und P. OTT: in H. V. BERGMEYER, Methoden der enzymatischen Analyse. Weinheim/Bergstraße: Verlag Chemie (1962)

38. LÜHRS, W. und E. NEGELEIN: Über das Vorkommen von Milchsäuredehydrogenase im Serum Krebskranker. Klin. Wschr. 34, 148 (1956)

39. MAHEY, B. W. J. and K. E. K. ROWSON: Isoenzyme spezifity of impaired clearance in mice infected with Riley virus. Science 149, 756 (1965)

40. MARKERT, C. L. and F. MØLLER: Multiple forms of enzymes: Tissue, ontogenetic, and spezies spezific patterns. Proc. nat. Acad. Sci. 45, 753 (1959)

41. MC KEE, F. W., C. L. YUILE, B. G. LAWSON and G. H. WHIPPLE: Albumin and globulin circulation in experimental ascites. J. Exper. Med. 95, 161 (1952)

42. MEISTER, A.: Reduction of α,γ-diketo and α-keto acids catalyzed by muscle preparations and by crystalline lactic dehydrogenase. J. biol. Chem. 184, 117 (1950)

43. MERTEN, R. und H. G. SOLBACH: Enzymverteilungsmuster des glycolytischen Systems und Citronensäurecyclus im Plasma Krebskranker. Klin. Wschr. 39, 222 (1961)

44. NEILANDS, J. B.: Studies on lactic dehydrogenase of heart. I. Purity, kinetics, and equilibria. J. biol. Chem. 199, 373 (1952)

45. ORELLI, A. und U. C. DUBACH: Die Bedeutung der hitzestabilen Fraktion der Lactatdehydrogenase bei der Diagnose des Herzinfarktes. Klin. Wschr. 42, 58 (1964)

46. PFLEIDERER, G. und E. D. WACHSMUTH: Alters- und funtionsabhängige Differenzierung der Lactatdehydrogenase menschlicher Organe. Biochem. Z. 334, 185 (1961)

47. PFLEIDERER, G. und E. D. WACHSMUTH: Die Heterogenität der Lactatdehydrogenase in Entwicklungsgeschichte und Pathologie des Menschen. Klin. Wschr. 39, 352 (1961)

48. PLAGEMANN, P. G. W., K. F. GREGORY and F. WROBLEWSKY: The electrophoretically distinct forms of mammalian lactic dehydrogenase. I. Distribution of lactic dehydrogenases in rabbit and human tissues. J. biol. Chem. 235, 2282 (1960)

49. POZNANSKA-LINDE, H., J. H. WILKINSON and W. A. WITHYCOMBE: Lactate dehydrogenase isoenzymes in malignant tissues. Nature 209, 727 (1966)

50. REGNIES, P. und R. J. WIEME: Arch. int. Pharmacol. Zit. nach K. H. KÄRCHNER, H. T. KATO und A. SCHLEICH. Strahlentherap. 127, 229 (1965)

51. RICHTERICH, R.: Klinische Chemie. Frankfurt a. M.: Akademische Verlagsgesellschaft (1965)

52. RICHTERICH, R. and A. BURGER: Lactic dehydrogenase isoenzymes in human cancer cells and malignant effusions. Enzymol. Biol. Clin. 3, 65 (1963)

53. RICHTERICH, R. und H. E. FRANZ: Das isolierte Glomerulum der Rattenniere. Biochem. Z. 334, 149 (1961)

54. RICHTERICH, R., E. GAUTIER, W. EGLI, K. ZUPPINGER und E. ROSSI: Progressive Muskeldystrophie. I. Mitteilung: Die Heterogenität der Serum-Lactat-Dehydrogenase. Klin. Wschr. 39, 346 (1961)

55. RICHTERICH, R., J. LOCHER, K. ZUPPINGER und E. ROSSI: Die Differentialdiagnose maligner und benigner Ergüsse durch Bestimmung der Lactatdehydrogenase-Isoenzyme. Schweiz. med. Wschr. 92, 919 (1962)

56. RICHTERICH, R., K. ZUPPINGER and E. ROSSI: Diagnostic significance of heterogenous lactic dehydrogenases in malignant effusions. Nature 191, 507 (1961)

57. ROSE, A., M. WEST and H. ZIMMERMANN: Serum enzymes in disease. V. Isocitric dehydrogenase, malic dehydrogenase and glycolytic enzymes in patients with carcinoma of the breast. Cancer 14, 726 (1961)

58. RYSER, H., CL. BOREL, J. FREI, J. CSÁNK und A. VANNOTTI: Intérêt du dosage de la lactico-déhydrase dans le diagnostic étiologique des épanchements séreux. Helv. med. Acta 25, 407 (1958)

59. SAYRE, F. W. and B. R. HILL: Fractionation of serum lactic dehydrogenase by salt concentration gradient elution and paper electrophoresis. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 96, 695 (1957)

60. SCHUMACHER, K., P. BÖHM und G. BÖRNER: Differentialdiagnose von Ergüssen durch Bestimmung der Lactatdehydrogenase in der Ergußflüssigkeit. Med. Welt 17, 281 (1966)

61. SCHWARTZ, M. A., M. WEST, W. S. WALSCH and H. J. ZIMMERMANN: Serum enzymes in disease. VII. Glycolytic and oxydative enzymes and transaminases in patients with gastrointestinal carcinoma. Cancer 15, 346 (1962)

62. STARKWEATHER, W. H. and H. K. SCHOCH: Some observations on the lactate dehydrogenase of human neoplastic tissue. Biochem. Biophys. Acta 62, 440 (1962)

63. STRAUB, F. B.: Crystalline lactic dehydrogenase from heart muscle. Biochem. J. 34, 483 (1940)

64. VAN CAMP, K., L. J. DENIS et K. VAN SANDE: Pluralité des enzymes cytoplasmiques dans l'adénome périuréthrale et le cancer prostatique. Prot. Biol. Fluids, Proc. 10th Coll., Burges (1962), Elsevier, Amsterdam (1963)

65. VAN DER HELM, H. J.: Simple method of demonstrating lactic acid dehydrogenase isoenzymes, Letter to the Editor. Lancet 1961 II, 108

66. VAN DER HELM, H. J.: A simplified method of demonstrating lactic dehydrogenase isoenzymes in serum. Clin. Chim. Acta 7, 124 (1962)

67. VAN DER HELM, H. J., H. A. ZONDAG, H. A. PH. HARTOG and M. W. VAN DER KOOI: Lactic dehydrogenase isoenzymes in myocardial infarction. Clin. Chim. Acta 7, 540 (1962)

68. VESELL, E. S. and A. G. BEARN: Localization of lactic acid dehydrogenase activity in serum fractions. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 94, 96 (1957)

69. VESELL, E. S. and A. G. BEARN: Observations on the heterogeneity of malic and lactic dehydrogenase in human serum and red blood cells. J. Clin. Invest. 37, 672 (1958)

70. VESELL, E. S. and A. G. BEARN: Isoenzymes of lactic dehydrogenase in human tissues. J. Clin. Invest. 40, 586 (1961)

71. VUYLSTEEK, K. and R. J. WIEME: Een geval van benigne pericarditis. Belg. Tijdschr. Geneesk 14, 750 (1958)

72. WACHSMUTH, E. D., G. PFLEIDERER und TH. WIELAND: Aminosäurezusammensetzung von Isoenzymen der Lactatdehydrogenase aus menschlichen und tierischen Organen. Biochem. Z. 340, 80 (1964)

73. WARBURG, O. und W. CHRISTIAN: Gärungsfermente im Blutserum von Tumor-Ratten. Biochem. Z. 314, 399 (1943)

74. WIELAND, TH., D. GEORGOPOULOS, H. KAMPE und E. D. WACHSMUTH: Analytischer Beweis der Hybridnatur von Isoenzymen der Lactatdehydrogenase. Biochem. Z. 340, 483 (1964)

75. WIELAND, TH., G. HAUPT und F. ORTANDERL: Über die Verschiedenheit der Milchsäuredehydrogenasen. III. Vergleiche der Milchsäuredehydrogenasen aus verschiedenen Rattenorganen. Biochem. Z. 331, 103 (1959)

76. WIELAND, TH. und G. PFLEIDERER: Nachweis der Heterogenität von Milchsäuredehydrogenasen verschiedenen Ursprungs durch Trägerelektrophorese. Biochem. Z. 329, 112 (1957/58)

77. WIELAND, TH., G. PFLEIDERER, I. HAUPT und W. WÖRNER: Über die Verschiedenheit der Milchsäuredehydrogenasen. IV. Quantitative Ermittelung einiger Enzymverteilungsmuster. Vergleichende Betrachtung bei verschiedenen Wirbeltieren. Biochem. Z. 332, 1 (1959/60)

78. WIELAND, TH., G. PFLEIDERER und F. ORTANDERL: Über die Verschiedenheiten der Milchsäuredehydrogenase. Biochem. Z. 331, 103 (1959)

79. WIELAND, TH., G. PFLEIDERER und K. RAJEWSKY: Über die Verschiedenheit der Milchsäure-Dehydrogenasen. Z. Naturforsch. 15 b, 434, (1960)

80. WIEME, R. J.: Über einige Aspekte der Elektrophorese im Agar-Gel. Behringwerke-Mitt. 34, 27 (1958)

81. WIEME, R. J.: Application diagnostique de l'

énzymo-électrophorèse des déshydrogénases de l'acide lactique.
Prot. Biol. Fluids, Proc. 6th Coll., Burges (1958), Elsevier, Amsterdam (1959)

82. WIEME, R. J.: Application diagnostique de l'énzymo-électrophorèse des déshydrogénases de l'acide lactique.
Clin. Chim. Acta 4, 46 (1959)

83. WIEME, R. J.: Studies on agar gel electrophoresis, techniques, applications.
Brussels: Arscia (1959)

84. WIEME, R. J.: Nomenclature of so-called isoenzymes.
Lancet 1962 I, 270

85. WIEME, R. J.: Agar Gel Electrophoresis.
Amsterdam: Elsevier (1965)

86. WIEME, R. J. et L. DEMEULENARE: Enzymo-électrophorèse de la déshydrogénase de l'acide lactique, test sélectif d'intégrité parenchymateuse.
Acta gastro-ent. belg. 22, 69 (1959)

87. WIEME, R. J. and Y. VAN MAERCKE: The fifth (electrophoretically slowest) serum lactic dehydrogenase as an index of liver injury.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 94, 898 (1961)

88. WIEME, R. J., M. VAN SANDE, D. KARCHER, A. LOWENTHAL and H. J. A modified technique for direct staining with Nitro-blue tetrazolium of lactate dehydrogenase

VAN DER HELM: iso-enzymes upon agar gel electrophoresis. Clin. Chim. Acta 7, 750 (1962)

89. WILKINSON, J. H.: Isoenzymes. London: Spon (1965)

90. WÖRNER, W.: Bedeutung und Grenzen der Bestimmung der Lactatdehydrogenase-Isoenzyme bei inneren Erkrankungen. Med. Klin. 59, 434 (1964)

91. WROBLEWSKI, F.: The clinical significance of alterations in lactic dehydrogenase activity of body fluids. Amer. J. med. Sci. 234, 301 (1957)

92. WROBLEWSKI, F.: The significance of alterations in lactic dehydrogenase activity of body fluids in the diagnosis of malignant tumors. Cancer 12, 27 (1959)

93. WROBLEWSKI, F. and J. S. LA DUE: Lactic dehydrogenase activity in blood. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 90, 210 (1955)

94. WROBLEWSKI, F. and R. WROBLEWSKI: The clinical significance of lactic dehydrogenase activity of serous effusions. Ann. intern. Med. 48, 813 (1958)

95. WÜST, H.: Isoenzyme der Lactatdehydrogenase (LDH) in der klinischen Diagnostik. Methode der ther-

mischen Inaktivierung.
Med. Welt 32, 1798 (1965)

96. WÜST, H. und H. SCHÖN: Die thermische Inaktivierung der Milchsäuredehydrogenase (LDH) in der Diagnose des Herzinfarktes.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 68, 283 (1962)

97. ZONDAG, H. A.: Symp.: Multiple molekular forms of enzyme and their use in clinical diagnosis, Ghent (1963)
Summary in: Nature 199, 437 (1963)

98. ZONDAG, H. A.: Activity of lactate dehydrogenase in patients with malignant tumors of testis and ovary.
in RUYSSEN, R. and L. VANDENDRIESSCHE, Enzymes in Clinical Chemistry, Amsterdam: Elsevier (1965)

99. ZUPPINGER, K., R. RICHTERICH und G. ROSSI: Die diagnostische Bedeutung der Heterogenität der Serum-Lactatdehydrogenasen.
Schweiz. med. Wschr. 92, 169 und 198 (1962)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. med. Dr. med. h. c. H. E. BOCK ganz besonders danken für die Überlassung des für mich in jeder Hinsicht lehrreichen Themas und für die guten Arbeitsmöglichkeiten, die sich mir an der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen boten.

Des weiteren möchte ich Herrn Dr. med. CH. FRÖHLICH herzlich danken für die stete Hilfe, die er mir bei der Durchführung und Abfassung der Arbeit zukommen ließ.

Lebenslauf

Am 17.4.1942 wurde ich, Axel Peter Keller, in Stuttgart geboren. Meine Eltern sind der im Krieg gefallene Oberleutnant Karl Peter Keller, von Beruf Kaufmann und die Krankengymnastin Gretel, geb. Mayer.

Ich besuchte die Volksschulen in Stuttgart und - nach der Heirat meiner Mutter mit dem Chirurgen Dr. med. Walter de Pay, der sich als Allgemeinpraktiker niederließ - Vaihingen a. d. Enz, das Progymnasium dort und die letzten 3 Jahre bis zum Abitur das Dillmann-Gymnasium in Stuttgart.

Das Studium der Medizin begann ich im SS 1961 an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen, legte die naturwissenschaftliche Vorprüfung im WS 1961/62, die ärztliche Vorprüfung im SS 1963 ab.

Sämtliche klinische Semester absolvierte ich ebenfalls in Tübingen und beendete am 10.3.1967 das medizinische Staatsexamen.